

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

***FACULTAD DE MEDICINA***

**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA ANEMIA EN  
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL METROPOLITANO  
DE QUITO DURANTE LOS MESES DE ABRIL 2011 – JULIO 2011**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
MÉDICA/CIRUJANA**

**GARZON VELASQUEZ KATHERYN BETSABE**

**Director Dr. Nicolás Jara**

Quito 2012

**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA  
ANEMIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL  
HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO DURANTE  
LOS MESES DE ABRIL 2011 – JULIO 2011**

### **Agradecimientos:**

El realizar este trabajo investigativo me permitió analizar nuestro trabajo diario, y concientizar que es muy importante ver a nuestro paciente no solo como un cuerpo sino como un ser holístico, ya que muchas veces aunque nos concentremos en su problema base, que es el verdadero motivo de consulta, no debemos de olvidar, el análisis de hallazgos casuales que pueden llegar a complementar nuestros diagnósticos.

Por el apoyo durante esta investigación, agradezco a mi familia, a mi novio, mis amigos y compañeros, que de una u otra manera formaron parte de este estudio, ya que con su compañía, ánimo y fortaleza, me permitieron seguir trabajando hasta conseguir el fin de este objetivo. Pero en especial, dedico este trabajo a mi madre, quien ha sido mi principal ejemplo a seguir, pues con dedicación y constancia, me enseñó que a pesar de la adversidad, TODO es posible, y que no existe nada inalcanzable si no los proponemos.

Muchas gracias a los profesores docentes y médicos de los diferentes hospitales, que me ayudaron a forjar mis conocimientos y en base de ellos, trabajar dando lo mejor de mí para de esa forma llegar a contribuir a la sociedad.

## TABLA DE CONTENIDO

Lista de cuadros.....	6-7
Lista de figuras.....	8
Resumen y abstract.....	9-12

### CAPITULO I.

Introducción.....	13-16
-------------------	-------

### CAPITULO II.

Revisión bibliográfica.....	17-53
<b>1. ASPECTOS GENERALES Y CLASIFICACION DE LA ANEMIA.....</b>	<b>17-34</b>
A. Generalidades.....	17-18
B. Adaptación a la anemia.....	19-20
B1. Aumento en el flujo de sangre oxigenada.....	19
B2. Aumento de la utilización de oxígeno por los tejidos.....	20
C. Signos y síntomas de anemia.....	20-21
D. Diagnóstico de anemia.....	22-28
E. Clasificación de anemia.....	29-34
1. Por pérdida de sangre.....	29
2. Por producción disminuida.....	30
3. Por aumento de la destrucción de los glóbulos rojos.....	31
-Clasificación fisiopatológica de la anemia.....	32
-Algoritmo diagnóstico de anemia.....	33-34

<b>2. ANEMIA Y ENFERMEDADES CRONICAS.....</b>	<b>35-44</b>
A. Fisiopatología.....	35-36
B. Alteración en la homeostasis del hierro.....	36-39
C. Deterioro de la proliferación de las células progenitoras eritroides.....	39-40
D. Respuesta de la eritropoyetina.....	40-41
E. Insuficiencia renal crónica y anemia.....	42
F. Hepatopatías e hiperesplenismo y anemia.....	43
G. Neoplasias y anemia.....	44
 <b>3. ANEMIA Y MEDICAMENTOS.....</b>	 <b>45-47</b>
<b>4. TRATAMIENTO Y ANEMIA.....</b>	<b>48-50</b>
<b>5. JUSTIFICACION, PROBLEMA, OBJETIVOS E HIPOTESIS DEL PRSENTE ESTUDIO.....</b>	<b>51-53</b>
 <b>CAPITULO III. Métodos.....</b>	 <b>54-57</b>
<b>CAPITULO IV. Resultados.....</b>	<b>58-71</b>
<b>CAPITULO V. Discusión.....</b>	<b>72-75</b>
<b>CAPITULO VI. Conclusiones.....</b>	<b>76-77</b>
<b>CAPITULO VII. Recomendaciones.....</b>	<b>78</b>
 <b>PAGINAS COMPLEMENTARIAS.....</b>	 <b>79-80</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>81-90</b>

## **LISTA DE CUADROS**

### *Revisión bibliográfica:*

Tabla 1. Criterios de anemia según la OMS

Tabla 2. Signos y síntomas de anemia

Tabla 3. Diagnóstico de anemia

Tabla 4. Anomalías eritrocitarias más frecuentes: alteraciones morfológicas e inclusiones eritrocitarias

Tabla 5. Causas de anemia en enfermedades crónicas

Tabla 6. Carcinogenicidad de los citostáticos de acuerdo con su mecanismo de acción

### *Estudio clínico:*

Tabla 7. Valores de hemoglobina y hematocrito

Tabla 8. Pacientes que presentan o no anemia al ingreso de su hospitalización (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Tabla 9. Tipos de anemia según valores de hemoglobina en pacientes hospitalizados (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Tabla 10. Distribución de los pacientes con anemia según sus causas (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Tabla 11. Consumo de medicamentos en pacientes hospitalizados (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Tabla 12. Presencia de Enfermedades crónicas en pacientes hospitalizados (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Tabla 13. Enfermedades crónicas como causa de anemia en pacientes hospitalizados (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Tabla 14. Valores de hemoglobina según sexo

Tabla 15. Valores de hematocrito según sexo

Tabla 16. Distribución de los pacientes con anemia según sexo (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Tabla 17. Asociación entre tipos de anemia por hemoglobina y grupos etarios (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Tabla 18. Asociación entre tipos de anemia (por VCM) y servicios de hospitalización a cargo (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Tabla 19. Asociación de pacientes con anemia según sus causas y clasificación de anemia por hemoglobina (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Tabla 20. Relación entre consumo de medicamentos y presencia de anemia en pacientes hospitalizados (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Tabla 21. Relación entre enfermedades crónicas y presencia de anemia en pacientes hospitalizados (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Tabla 22. Tipo de anemia presente en las enfermedades crónicas (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Tabla 23. Porcentaje de pacientes anémicos que reciben o no tratamiento (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

## **LISTA DE FIGURAS**

Revisión bibliográfica:

Gráfico 1. Alteraciones hemáticas en anemia por carencia de hierro

Gráfico 2. Clasificación fisiopatológica de la anemia

Gráfico 3. Algoritmo diagnóstico de la anemia

Gráfico 4. Mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de anemia en enfermedades crónicas

Estudio clínico:

Gráfico 5. Tipo de anemia en pacientes hospitalizados en el Hospital Metropolitano de Quito (Abril-julio 2011)

Gráfico 6. Porcentaje de los diversos casos de sangrado como causa de anemia (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Gráfico 7. Casos de ferropenia como causa de anemia (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Gráfico 8. Alteraciones de la producción (médula ósea) como causa de anemia en pacientes hospitalizados (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Gráfico 9. Distribución de las diversas neoplasias como causa de anemia (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)

Gráfico 10. Tipos de tratamiento para anemia (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)



## **RESUMEN**

La anemia se define por la disminución de la masa eritrocitaria así como una concentración de hemoglobina por debajo de los valores límites establecidos, la etiología de esta enfermedad es multifactorial, aunque la anemia ferropénica, es la más prevalente del mundo, ya que afecta aproximadamente al 25–30% de la población general. Mientras que la anemia por enfermedad crónica (AEC) constituye la forma más frecuente de anemia en pacientes hospitalizados y críticos, representando hasta un tercio de las causas de anemia en pacientes ancianos.

El presente estudio (tipo descriptivo, retrospectivo longitudinal), se realizó en el Hospital Metropolitano de Quito, con 1520 pacientes, que incluían hombres y mujeres de 18 a 90 años, que ingresaron a esta unidad hospitalaria entre los meses de abril a julio 2011.

La prevalencia de anemia en esta muestra fue de 24.9%, siendo el grupo más afectado el femenino (31%), mientras que en relación a la edad, el grupo de adultos mayores (>65 años) presentó mayor frecuencia de anemia leve (28%).

Se determinó que según los niveles de hemoglobina, la anemia leve es más común (17.6%), mientras que según los valores de VCM, la anemia normocítica se presentó con mayor frecuencia (75%). Conforme a la clasificación etiológica, la anemia más común fue la causada por enfermedades crónicas (36.6%). Las anemias normocíticas se presentan con mayor frecuencia entre los pacientes que pertenecen al servicio de medicina interna. Mientras que las anemias microcíticas son más frecuentes en el servicio de ginecología.

De acuerdo a los diferentes exámenes complementarios que se analizaron en cada paciente, se llegó a un diagnóstico definitivo en un 56.9%. Mientras que debido a la falta de exámenes incluidos en las historias clínicas, al 43.1% de casos se los encasilló como anemia sin diagnóstico.

Los pacientes que consumen medicamentos y presentan anemia corresponden al 71.8%, así como los pacientes que presentan enfermedades crónicas y anemia corresponde a >90%.

Con relación al tratamiento que recibieron durante la hospitalización, aproximadamente el 40.7% de pacientes anémicos recibió algún tipo de tratamiento.

*Conclusiones:* La prevalencia de anemia encontrada es similar a otros estudios realizados en hospitalización. (8,9,10,11) Los grupos más afectados son mujeres y adultos mayores, es decir que a mayor edad se incrementa el número de pacientes anémicos (inclusive sin diagnóstico preciso). Los pacientes que consumen medicamentos, tales como AINES o quimioterápicos tienen una mayor probabilidad de presentar anemia. Además existe una relación estadísticamente significativa entre enfermedades crónicas y presencia de anemia.

## **ABSTRACT**

Anemia is defined by reduced red cell mass and hemoglobin concentration below the limits set, the etiology of this disease is multifactorial, although iron deficiency anemia is the most prevalent in the world, affecting approximately 25-30% of the general population. While the anemia of chronic disease (ACD) is the most common form of anemia in hospitalized patients and critics, making up one third of the causes of anemia in elderly patients.

This study (retrospective longitudinal), was held at the Metropolitan Hospital in Quito, with 1520 patients, including men and women of 18-90 years, admitted to this hospital unit between April and July 2011.

The prevalence of anemia in this clinical essay was 24.9%, the most affected group was female (31%), while in relation to age, the elderly group (> 65 years) had a higher frequency of mild anemia (28 %).

It was found that according to hemoglobin's levels, mild anemia is the most common (17.6%), meanwhile according to the values of MCV, normocytic anemia occurred more frequently (75%). Classification by etiology, the most common anemia is the anemia caused by chronic diseases (36.6%). Normocytic anemias occur more frequently in patients belonging to the internal medicine service. Meanwhile microcytic anemias are more common in the department of gynecology.

According to the different complementary exams that were analyzed in each patient, it was determined a diagnosis in 56.9%. In the other hand, caused of the lack of exams in the medical records, a 43.1% of cases are typecast as undiagnosed anemia.

Patients who take medications and have anemia correspond to 71.8% and patients with chronic diseases and anemia corresponds to > 90%. Approximately 40.7% of anemic patients received any kind of treatment, during their hospitalization.

Conclusions: The prevalence of anemia found is similar to other studies made during hospitalization. (8,9,10,11) The most affected groups are women and older adults; it means that in older ages increases the number of anemic patients (including those without diagnoses). Patients taking drugs such as NSAIDs or chemotherapy are more likely to have anemia. There is also a significant association between chronic diseases and anemia.

## **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN**

Anemia, según los criterios de la OMS se define en hombres por un hematocrito <39% y una hemoglobina <13 g/dl; mientras que en mujeres por un hematocrito <36% y una hemoglobina <12 g/dl. Con estos parámetros, se ha determinado que la anemia es un problema de salud pública mundial, ya que se calcula que en el mundo existen aproximadamente 2000 millones de afectados, es decir, que una de cada 4 personas sufre de anemia. (1,2)

Esta enfermedad, se presenta tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, siendo un indicador no solo de una pobre nutrición sino de una mala calidad de salud, que lleva a consecuencias como bajo desarrollo cognitivo, y físico en niños y adultos que se refleja en el desarrollo social y económico de cada nación, con una menor productividad. En nuestro país, según la WHO, la anemia se encasilla dentro de una categoría moderada en la importancia para la salud pública, ya que la prevalencia de la misma es de un 20 a 39%, en relación con otros países de América Latina de mayor riesgo como lo son Perú y Guyana, cuya prevalencia de anemia se mantiene en cifras mayores al 40%. (1,2)

Existen parámetros clínicos, que permiten determinar si un individuo presenta anemia o no, pero debido a que estos son subjetivos y conllevan a un mayor margen de error, la concentración de hemoglobina se utiliza como un indicador de anemia en las poblaciones a nivel mundial. Esta medición, se ha tomado como parámetro, debido a que la prueba es fácil de realizar, tiene un bajo costo, es de fácil acceso, así como también es un indicador de la deficiencia de hierro. Aunque es importante tomar en cuenta, especialmente en poblaciones donde las hemoglobinopatías tienen un alto nivel de incidencia, no afianzarse de esta medición, para dar un diagnóstico, sino todo lo contrario, recalcar que es imprescindible realizar otras pruebas complementarias, que permitan determinar con exactitud la causa de la anemia y así dar un tratamiento efectivo. (3,4)

La anemia se genera por múltiples factores, de ahí que no se circunscribe a un solo grupo poblacional y puede encontrarse en los individuos en diferentes etapas de la vida, así por ejemplo en el mundo se calcula que la población más afectada son las mujeres embarazadas y niños. (3) Las causas más comunes, que generan anemia son déficit de hierro, pérdidas sanguíneas como resultado de menstruaciones excesivas, infecciones parasitarias (ascariasis, anquilostomosis, esquistosomiasis); enfermedades crónicas incluyendo tuberculosis, cáncer, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, HIV. Así como también, la deficiencia de otros micronutrientes como vitamina B12, folato, vitamina A, cobre o zinc. (4)

A nivel global se estima que efectivamente, el 50% de los casos de anemia son causados por la deficiencia de hierro, esta proporción puede variar de acuerdo al grupo poblacional en estudio, es decir, que los resultados se condicionan de acuerdo a la muestra o universo, así como a las condiciones locales de las mismas. En los estudios epidemiológicos, al analizar todas estas causas para desarrollar anemia, se ha encontrado que la deficiencia de hierro predomina en la edad pediátrica y mujeres jóvenes, en contraste con la predominancia de enfermedades inflamatorias, crónicas y neoplasias en el adulto mayor. (5).

Actualmente, los adultos mayores, son uno de los principales grupos de interés, ya que durante los últimos años, ha existido un incremento del porcentaje de esta población dentro de la pirámide poblacional mundial, lo que condiciona un aumento de la prevalencia de anemia de causa multifactorial e subdiagnosticada. (6,7)

En el estudio realizado por Patel KV. (2008) en pacientes mayores a los 65 años, sin asistencia o que no viven en una residencia, se encontró una prevalencia de anemia del 10%, mientras que en las residencias de personas para la tercera edad la misma sobrepasa el 50%.(7)

En este grupo de edad, la anemia de causa nutricional (déficit de hierro, folato y/o vitamina B12;) representa un tercio de los casos, mientras que el otro tercio se correlaciona especialmente con insuficiencia renal y/o inflamación crónica; y el tercio restante presenta anemia no explicada a pesar de los diversos análisis clínicos. (7)

En el estudio realizado por Fabra Sara (2009), la prevalencia de anemia entre los pacientes atendidos en el servicio de urgencias fue de 17.7%, siendo la anemia normocítica el tipo más común, la misma que fue relacionada en su mayoría con enfermedades crónicas. (8)

Mientras que en el estudio realizado por Correal Mariane (2004), la prevalencia de anemia en pacientes hospitalizados fue del 28%. El mayor número de casos correspondían a anemias normocíticas, en un 79%, en relación a anemias microcíticas que se presentaron en un 13%. La causa más común de estas anemias, fue debido a enfermedades crónicas, entre ellas destacan la insuficiencia renal crónica con un 72%, HTA y EPOC con 70%, así como diabetes mellitus, y neoplasias, en un 73% de pacientes. Además se encontró una asociación significativa entre presencia de anemia y enfermedades infecciosas. (9)

Es importante recalcar que los estudios en pacientes hospitalizados que han encontrado una relación entre anemia y enfermedades crónicas, han determinado que la anemia marca el pronóstico de la enfermedad, aumenta la morbilidad y la mortalidad de la misma sin un tratamiento de la causa base, así como también determinan el tiempo de hospitalización y de reingreso hospitalario. En cambio las anemias de causa nutricional, son importantes determinarlas, por su implicación terapéutica, ya que estas son fácilmente reversibles. (10,11)

Por todas estas implicaciones, el tratamiento de la anemia requiere un enfoque integral; que en primera instancia identifique la causa precisa de la anemia, y de acuerdo a ella, tratar la enfermedad base o brindar aporte nutritivo suplementario, como en el caso de deficiencia de hierro. En la actualidad, se han implementado varias estrategias para proteger a los grupos más vulnerables de la anemia ferropriva, por lo que se ha llegado a fortificar los alimentos con hierro y otros nutrientes, y a nivel de atención primaria de salud, se brinda hierro suplementario a mujeres embarazadas y niños. (12) Estas medidas permiten aumentar la ingesta de hierro a través de la dieta.

En el caso de los pacientes hospitalizados, que acuden con síntomas graves, se requiere el análisis de si es necesaria o no una transfusión sanguínea. Todas estas medidas, deben ser claramente identificadas por el médico, evaluando cada caso en particular, para brindar la mejor ayuda posible y de esa forma combatir la presencia de anemia. (13)



## **CAPÍTULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **1. ASPECTOS GENERALES Y CLASIFICACIÓN DE ANEMIA:**

#### **A) GENERALIDADES:**

Anemia se define por la disminución de la masa eritrocitaria así como una concentración de hemoglobina por debajo de los valores límites establecidos, de acuerdo a sexo, edad, condiciones ambientales y estado fisiológico (neonatalidad, infancia, pubertad, embarazo, tercera edad). (14)

Así por ejemplo, a nivel del mar los niveles de hemoglobina son menores, en comparación con valores más altos encontrados en poblaciones a gran altura, debido a la menor presión parcial de oxígeno que obliga al organismo a optimizar su transporte. En el estudio realizado por Gonzales Gustavo (2007), en Lima-Perú (150 mts. a nivel del mar) el valor promedio de hematocrito es de 38.17%, en comparación con la población de Cerro de Pasco (4340 mts. sobre del nivel del mar) donde el promedio es de 47.88% ( $p < 0.001$ ). (15)

En cuanto al sexo, las mujeres presentan niveles de hemoglobina más bajos causados por la pérdida de eritrocitos en cada ciclo menstrual, de ahí que los rangos de normalidad se consideran entre 12 a 16g/dl (hematocrito de 37 a 40%), y en los hombres estos parámetros se extienden de 13 a 18 g/dl (hematocrito de 39-50%). De acuerdo a ello, a nivel mundial la prevalencia de anemia en mujeres es del 35%, mientras que en los hombres es del 18%. (14, 16)

Desde el punto de vista funcional, la anemia es una disminución en la capacidad de la sangre para transportar oxígeno a los tejidos, provocando hipoxia tisular. (17)

Para determinar que una persona presenta anemia, se utilizan los criterios de la OMS, basados en los niveles de hemoglobina (18): (tabla 1)

<b>Tabla1. Criterios de ANEMIA según la OMS</b>	
	Valores de hemoglobina (g/dl)
<i>Hombre adulto</i>	<13
<i>Mujer adulta</i>	<12
<i>Mujer embarazada</i>	<11
Un descenso brusco o gradual de 2 gr/dl o más de la cifra de hemoglobina habitual de un paciente, incluso aunque se mantenga dentro de los límites normales para su edad y sexo. *Blackwell S; <i>Common anemia: Clinician Review</i> ; Medscape, 2001.	

Además de estos parámetros, se deben de tomar en cuenta, circunstancias en las que existan variaciones del volumen plasmático como son embarazo, ICC o hipoalbuminemia, en donde se presenta una hemodilución que puede reflejar una pseudoanemia dilucional. (14,17)

A pesar de que la anemia, es un trastorno muy común en la práctica clínica, esta no es una enfermedad sino más bien, es la expresión de un trastorno o enfermedad subyacente; por ello, al establecerse su diagnóstico es indispensable determinar su causa exacta, que permitirá establecer un tratamiento efectivo, caso contrario, solo se logrará mejorar los valores de hemoglobina por el período de tiempo que dure el tratamiento, posterior al cual se instaurará la anemia nuevamente, junto con mayores complicaciones de la enfermedad primaria. (17)

Los síntomas y signos de la anemia varían desde cambios fisiológicos leves hasta reacciones que ponen en peligro la vida del paciente; estas se correlacionan con la intensidad de la pérdida de sangre, rapidez de instalación y capacidad del organismo para recuperarse de tal situación. En el caso de una hemorragia aguda, las

manifestaciones clínicas se presentan a causa de la hipovolemia y varían de acuerdo a la cantidad de sangre perdida. Así por ejemplo una persona que pierde el 20% del volumen sanguíneo total (1000ml) no muestra signos clínicos al reposo, mientras que puede reflejar taquicardia al realizar ejercicio. Con pérdidas mayores, de 20 a 40% del volumen sanguíneo total (1500-2000ml) se producen colapso circulatorio y shock hipovolémico. Mientras que pérdidas agudas que alcanzan el 50% (2500ml) son incompatibles con la vida. (17,19)

## **B) ADAPTACIONES A LA ANEMIA:**

De acuerdo a la velocidad de inicio de la anemia, esta puede ser aguda o crónica, siendo la primera más dramática, ya que la crónica permite una paulatina adaptación. Esta adaptación, depende de dos mecanismos (aumento en el flujo de sangre oxigenada y aumento en la utilización de oxígeno por los tejidos), los cuales permiten que los órganos funcionen con concentraciones de hemoglobina de hasta el 50% menor de lo normal. Estas adaptaciones también dependen de: intensidad de la anemia, competencia de los aparatos cardiovascular y respiratorio, requerimiento de oxígeno del individuo (actividad física y metabólica), duración de la anemia, enfermedad o trastorno causante de la anemia, así como la presencia y gravedad de enfermedades coexistentes. (20)

### **B1) Aumento en el flujo de sangre oxigenada:**

Este mecanismo se consigue tras incrementar la frecuencia y el gasto cardíaco. Además, debido a la disminución de la viscosidad sanguínea, aumenta la velocidad circulatoria, que permite llevar mayor cantidad de oxígeno a los tejidos, inclusive el organismo se encarga de redistribuir el flujo de forma prioritaria a órganos vitales como

son el corazón y el cerebro, mientras disminuye el flujo a tejidos con menores requerimientos como la piel, y riñones. (17,20) Estos cambios adaptativos, se incrementan en condiciones especiales, como al realizar ejercicio, en donde el flujo de sangre es de 5 a 10 veces mayor a lo normal, duplicando la cantidad de oxígeno liberado a los tejidos. (20)

### **B2) Aumento en la utilización de oxígeno por los tejidos:**

En este caso, se produce un incremento del 2,3 DPG (2,3 difosfoglicerato) dentro de los eritrocitos, esto permite un desplazamiento hacia la derecha en la curva de disociación de oxígeno, que se traduce en una mayor liberación de oxígeno desde la sangre hacia los tejidos, a pesar de que la presión de oxígeno permanezca constante. A nivel celular debido a la disminución de oxígeno, se produce una glucólisis anaerobia en músculos y otros tejidos, generándose acidosis tisular (acumulación de ácido láctico) la cual disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en los capilares, esto permite la liberación de mayor cantidad de oxígeno en los tejidos. (17, 20)

### **C) SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ANEMIA:**

Muchos de los síntomas y signos de la anemia resultan de una reducción en la capacidad de la sangre para el transporte de oxígeno, estas manifestaciones son de tipo general y no son específicos de la anemia. Debido a que ninguno de ellos parece grave o pone en peligro la vida, por lo menos en las primeras etapas de instauración de la enfermedad, existe una tendencia a ignorarlas (17,19,21). Estos signos y síntomas se resumen en la siguiente tabla: (Tabla 2) (17)

<b><u>Tabla 2. Signos y síntomas de anemia</u></b>	
<b><i>SIGNOS</i></b>	<b><i>SÍNTOMAS</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Palidez en la piel</li> <li>-Caída del cabello</li> <li>-Conjuntivas pálidas</li> <li>-Ictericia</li> <li>-Hipotensión</li> <li>-Taquicardia</li> <li>-Coiloniquia</li> <li>-Lengua lisa, glositis</li> <li>-Esplenomegalia</li> <li>-Hepatomegalia</li> <li>-Disfunción neurológica</li> <li>-Edema (casos crónicos graves)</li> <li>-Hematuria/hematemesis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fatiga</li> <li>-Debilidad muscular</li> <li>-Cefalea</li> <li>-Vértigo</li> <li>-Síncope</li> <li>-Disnea</li> <li>-Palpitaciones</li> <li>-Pica (ingesta de tierra, arcilla u otras sustancias)</li> <li>-Confusión, irritabilidad</li> <li>-Alteraciones menstruales</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>McKenzie Shirlyn; Hematología clínica; Editorial El Manual Moderno S.A.; México, 2000.</i></li> </ul>	

Sorprende que muchas personas con niveles de hemoglobina muy bajos, en especial mujeres de los países en desarrollo, parecen vivir normalmente. En la anemia crónica ellas se adaptan a los niveles bajos de hemoglobina, de esa forma pueden reducir su capacidad de trabajo, fatigarse y caminar más lentamente, pero dan la apariencia de realizar sus actividades normales aunque estén muy anémicas. Aunque se debe recordar que la anemia grave puede progresar hasta llevar a la insuficiencia cardíaca y a la muerte. (21)

La anemia, además de los síntomas y signos expuestos anteriormente, también reduce la capacidad para realizar trabajos pesados durante períodos largos. En los escolares dificulta la concentración, el aprendizaje es más lento, y ocasiona un desarrollo psicológico deficiente. Un aspecto muy importante de la anemia en las mujeres, consiste en que aumenta de modo notable su riesgo de muerte durante o después del parto. La mujer puede sangrar abundantemente y tener reservas bajas de hemoglobina. También existe mayor riesgo para el recién nacido de tener peso bajo, parto pre término, y desarrollo de anemia durante el primer año de vida. (22)

#### D: DIAGNOSTICO DE ANEMIA:

El diagnóstico de anemia y la determinación de su causa se realizan a través de la combinación de la información obtenida por la historia clínica, el examen físico del paciente así como los resultados de laboratorio obtenidos. (Tabla 3)

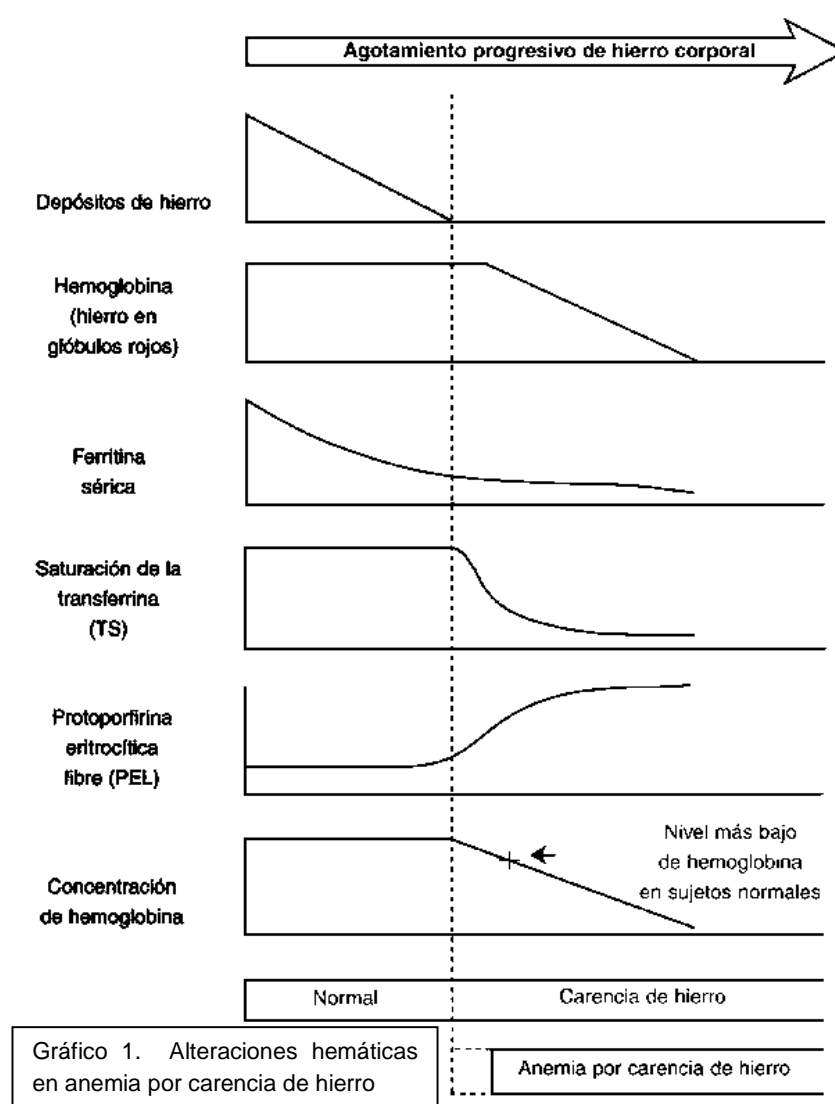
Tabla 3. Diagnóstico de anemia	
1. Historia clínica del paciente	- Hábitos alimenticios - Consumo de medicamentos - Exposición a sustancias químicas y toxinas - Síntomas y su duración - Antecedentes patológicos personales - Registro previo de examen anormal de sangre - Antecedentes familiares
2. Examen físico	- Signos de anemia - Manifestaciones de enfermedades crónicas acompañantes de la anemia, entre estas: artritis reumatoidea, enfermedades renales, infecciones parasitarias, disfunción hepática, etc.
3. Datos de laboratorio	- Recuento de eritrocitos - Hematocrito (Hct) - Hemoglobina (Hb) - Índices eritrocitarios: VCM, HCM, CMHC - Recuento de reticulocitos e índice de producción de reticulocitos - Amplitud de la curva de distribución de los eritrocitos (RDW o ADE) - Estudio de hierro (hierro sérico, transferrina, IST, ferritina) - Estudio de ácido fólico y vitamina B12 - Examen de frotis de sangre - Examen cuantitativo y cualitativo de leucocitos y plaquetas - Examen de médula ósea - Pruebas para medir la destrucción de eritrocitos dependiente de otra información disponible: bilirrubina sérica, test de Coombs, hemosiderina en orina, haptoglobina, metalbúmina, LDH.
• McKenzie Shirlyn; Hematología clínica; Editorial El Manual Moderno S.A.; México, 2000.	

Gracias al desarrollo tecnológico del laboratorio clínico en las últimas décadas, y particularmente a los contadores electrónicos de células, es posible tener un hemograma muy confiable, a partir del cual se derivan muchas de las pruebas complementarias en el diagnóstico y en el manejo del paciente con anemia; de ahí que la mayoría de los laboratorios clínicos deberían estar en capacidad de ofrecer esta tecnología. (23)

En la evaluación diagnóstica inicial, debe tenerse en cuenta el valor de volumen corpuscular medio (VCM), cuyo rango normal va de 80 a 100fl. Este parámetro permite determinar si una anemia es normocítica, macrocítica (>100fl) o microcítica (<80fl). (24,25). Si el VCM es inferior a 100fl, especialmente con un RDW elevado (>15) se deben estudiar los parámetros de hierro, los cuales mostrarán una sideremia menor a 40mcg/dl, ferritina <20ng/ml e IST (índice de saturación de transferrina) menor a 20%. (24)

El análisis de ferritina, es una prueba de gran utilidad clínica, mide el depósito de hierro disponible para la eritropoyesis en la médula ósea, el bazo y el hígado. Debido a que la deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia, la ferritina se debe medir en todos los pacientes con anemia a no ser que la causa sea muy obvia y ésta no sea necesaria. La ferritina permite identificar estados deficientes, antes de que se presenten cambios en el hemograma, especialmente antes de que la hemoglobina disminuya por debajo de los criterios definidos por la OMS, o que se presenten los síntomas de la deficiencia como la caída del cabello o los cambios en la piel y las uñas. Se considera que una ferritina mayor a 60ng/ml, que coincida con niveles de hierro ligeramente disminuidos, orientan a anemia causada por enfermedad crónica. (25)

La sideremia, es una prueba que estudia tres parámetros relacionados con el hierro, principal componente de la hemoglobina: el hierro sérico, la capacidad total de fijación del hierro y la saturación de la transferrina. La prueba es complementaria a la medición de la ferritina, mide el hierro utilizable, y usualmente se modifica cuando lo hace la ferritina. Esta prueba es de importancia en el diagnóstico diferencial de las anemias por deficiencia de hierro y las enfermedades crónicas y malignas. (25) (Gráfico 1)



- Campuzano G; *Cómo llegar al diagnóstico etiológico del paciente con anemia*; Anales de la Academia de Medicina de Medellín; 1996.



Otra prueba de laboratorio, que permite marcar diferencias etiológicas, es la medición en suero de los receptores de transferrina (TfR), esta permite de forma no invasiva identificar a los paciente que presentan depleción de las reservas de hierro. Según el estudio de Hanif E.et al (2005), los valores de TfR permite diferenciar entre anemia ferropénica, y anemia de enfermedades crónicas, ya que en el primer caso las concentraciones séricas se encontraron elevadas, mientras que en el segundo los niveles se encontraban dentro de los límites de referencia para sujetos sanos. (26)

Además, el cálculo de la relación de TfR / log ferritina (TfR-F Index) es una forma de combinar TfR y los resultados de ferritina. Esta relación proporciona un parámetro excelente para la identificación de pacientes con reservas de hierro agotadas; las mismas que se correlacionaron con el análisis de la biopsia de médula ósea. (26)

Con relación al VCM, si es menor a 80fl y se ha descartado de inicio anemia de origen ferropénico, este hallazgo sugiere anemia sideroblástica, AEC o talasemia, en el último caso, deben valorarse inicialmente las hemoglobinas HbA2 y Hbf, por lo que es necesario realizar una electroforesis de hemoglobinas o estudios moleculares del gen alfa y beta de la globina. Si el VCM es mayor a 105fl, debe investigarse la presencia de anemia megaloblástica, y determinar los niveles de vitamina B 12 y de ácido fólico. Entre 80fl a 100fl, una vez descartadas las causas mencionadas, se debe investigar la presencia de patologías crónicas (procesos infecciosos o inflamatorios crónicos), hepatopatías, alcoholismo, alteraciones endocrinas (hipotiroidismo), insuficiencia renal, problemas de la médula ósea o sangrado agudo (ejemplos: metrorragias, epistaxis masivas o sangrados digestivos). (25,26)

Uno de los parámetros más utilizados, en el análisis de pacientes que presentan anemia es el recuento de reticulocitos y el IPR (recuento de reticulocitos corregidos), el cual valora la producción de eritrocitos desde la médula ósea, este valor permite

clasificar la anemia en regenerativa y arregenerativa. Se expresa en porcentaje sobre el número de eritrocitos, siendo normal un valor de 0,5% a 2%, o un número absoluto de 25 000 a 85 000 células/mm<sup>3</sup>. Por lo que valores mayores a 100 000 células/mm<sup>3</sup> indican una buena respuesta medular eritropoyética, lo que puede observarse en el caso de anemia hemolítica. (27)

Las causas asociadas a anemia regenerativa son las hemorragias agudas, así como las anemias hemolíticas: mientras que las relacionadas con anemia arregenerativa son las debidas a la inadecuada síntesis de hemoglobina (ferropenia, anemia de trastornos crónicos, talasemia) o de ADN (anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico o de vitamina B12), o a lesión de los precursores eritropoyéticos, generalmente por enfermedades que afectan primariamente la médula ósea. (24,28)

Se puede realizar una aproximación diagnóstica, encaminada a descartar los tipos más frecuentes de anemia, por orden de prevalencia: anemia ferropénica, rasgo talasémico y anemia de enfermedad crónica. Descartadas aquellas causas se puede plantear una aproximación diagnóstica, teniendo en cuenta los índices eritrocitarios, otras alteraciones del hemograma como leucopenia y trombocitopenia, así como la presencia de otros datos clínicos como linfadenopatía o esplenomegalia. (25,28)

La valoración morfológica de la sangre periférica, es uno de los parámetros más útiles en el estudio de la anemia, después de los índices eritrocitarios. La siguiente tabla destaca las anomalías morfológicas eritrocitarias más frecuentes y las enfermedades que las presentan: (Tabla 4)

<b>Tabla 4. Anomalías eritrocitarias más frecuentes: alteraciones morfológicas e inclusiones eritrocitarias</b>	
<b>Alteraciones morfológicas</b>	
<i>Anomalía</i>	<i>Enfermedades asociadas</i>
Eritrocitos policromatófilos, eritroblastos	Hemorragia, hemólisis, respuesta a hierro o a vitamina B12, infiltración medular
Esferocitos (eritrocito esférico sin palidez central)	Esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmune, CID, microangiopatía, pos esplenectomía, grandes quemados
Leptocitos o codocitos (palidez central)	Ferropenia, talasemias, deficiencia de piruvato kinasa
Elipocitos (forma ovalada o elíptica)	Elipocitosis hereditaria, síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos, ferropenia, talasemia
Macroovalocitos	Anemia megaloblástica
Esquistocitos y fragmentos	CID, anemia hemolítica microangiopática, SHU, PTT, hemólisis por válvulas cardíacas, insuficiencia renal.
Dacriocitos (forma de lágrima o pera)	Mielofibrosis idiopática, síndrome mielodisplásico, metástasis medulares, anemia megaloblástica
Eritrocitos falciformes o drepanocitos (forma de hoz)	Anemia falciforme
Dianocitos (forma de diana)	Hepatopatía, colestasis, ferropenia, talasemia, hemoglobina C, pos esplenectomía
Equinocitos (hematíes crenados o con espículas)	Déficit de piruvato kinasa, insuficiencia renal, hepatopatía, carcinoma gástrico
Acantocitos (eritrocitos con prolongaciones largas de distribución irregular)	Hepatopatía enólica, mala absorción, pos esplenectomía, deficiencia de piruvato kinasa
Queratocitos (hematíes “en casco”)	Insuficiencia renal crónica, anemias hemolíticas, neoplasias
Excentrocitos (Hb desplazada, aspecto de célula “mordida”)	Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
Estomatocitos (en forma de boca)	Estomatocitosis hereditaria, esferocitosis hereditaria, hepatopatía, alcoholismo
<b>Inclusiones eritrocitarias</b>	
<i>Tipo de inclusión</i>	<i>Enfermedades asociadas</i>
Punteada basófilo (agregados de ARN)	Síndrome mielodisplásico, hemoglobinopatías, saturnismo, anemia megaloblástica
Cuerpos de Howell – Jolly (restos nucleares de color rojo violáceo)	Pos esplenectomía, síndrome mielodisplásico, anemia megaloblástica, hemolisis, saturnismo
Cuerpos de Heinz (Hb precipitada)	Déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, hemoglobinopatías y anemias hemolíticas por fármacos
Parásitos	Paludismo, babesiosis
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mckenzie Shirlyn; Hematología clínica; Editorial El Manual Moderno S.A.; México, 2000.</li> </ul>	

Con la orientación morfológica del frotis, el siguiente paso consiste en el estudio de la médula ósea; ya sea por biopsia o aspirado (mielograma), este permite tener una evaluación objetiva de los precursores de la hematopoyesis (producción de sangre) en general y de la eritropoyesis (producción de eritrocitos) en particular. El estudio medular, particularmente el aspirado medular, hasta hace poco considerado como una prueba indispensable en el estudio de los pacientes con anemia, hoy se considera que sólo está indicado cuando los estudios de sangre como el hemograma, el recuento de reticulocitos, la ferritina y la sideremia no son lo suficientemente claros para sustentar un diagnóstico o cuando se tenga sospecha clínica o por las pruebas de laboratorio de una enfermedad infiltrativa de la médula ósea como leucemia, metástasis, aplasia medular, parásitos y hongos. El estudio de la médula ósea no debe considerarse como una prueba más del laboratorio clínico, este lo deben hacer sólo profesionales conocedores del procedimiento y con capacidad para interpretarlo, idealmente por un hematólogo. (25, 27,28)

#### **Otros estudios complementarios para el diagnostico de anemia:**

En los pacientes con sospecha de deficiencia de hierro, además del estudio renal básico (urea, creatinina, citoquímico de orina) y coprológico, es indispensable buscar sangre en la materia fecal, idealmente utilizando pruebas que identifican la presencia de sangre humana en la materia fecal que, a diferencia de las pruebas convencionales, no da resultados falsos positivos que pueden generar estudios innecesarios con costos y pérdidas de oportunidad.(25) En las anemias macrocíticas y en algunas formas de anemia normocítica se deben ordenar estudios de tiroides (TSH y T4 libre). En las anemias ferropénicas y en las anemias macrocíticas por deficiencia de vitamina B12 se debe considerar la posibilidad de que el paciente esté infectado por *Helicobacter pylori* y en estos casos el tratamiento de la anemia se inicia con la erradicación de la infección. (29,30)

La mejor manera de evaluar la infección por *Helicobacter pylori*, cuando no está indicada la endoscopia digestiva alta, es la prueba que los organismos de salud recomiendan como la mejor opción, conocida como la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13. (31, 32,33).

#### **E: CLASIFICACION DE ANEMIAS:**

En la práctica, las anemias se clasifican de acuerdo con la causa y de acuerdo con las características de los eritrocitos (por el VCM ya descrito). La clasificación morfológica permite orientar al médico sobre la clasificación etiológica, la cual es la meta prioritaria en cada paciente para brindar una atención oportuna y efectiva. (16, 18, 25)

La clasificación etiológica se refiere a la enfermedad asociada con la anemia. Desde este punto de vista, la anemia puede ser clasificada en tres grandes grupos: por pérdida de sangre, por producción disminuida y por aumento en la destrucción.

##### **1) Por pérdida de sangre:**

La hemorragia crónica representa la causa más frecuente de anemia. En los casos de hemorragia crónica, después de un tiempo relativamente largo y de acuerdo con la intensidad de la hemorragia, los depósitos de hierro terminan consumidos y la producción de eritrocitos se disminuye; además, los que se producen son de mala calidad debido a que la cantidad de hemoglobina que los compone disminuye en forma proporcional con la deficiencia de hierro. (18)

La pérdida de sangre se puede producir en forma aguda por sangrado externo o interno. En el estudio realizado por Rivero Pino, et al (2005), encontró que existe una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) entre pacientes con epistaxis masiva y desarrollo de anemia, inclusive el 32% de pacientes llegó a presentar niveles de hemoglobina menores a 7g/dl (anemia severa) (n=200). (34)

La pérdida crónica de sangre usualmente no es perceptible para el paciente y en la mayoría de los casos es un proceso de muchos meses o años. Las causas de hemorragia crónica más frecuentes en mujeres son las originadas en el tracto genitourinario, en particular las de origen uterino asociadas con miomatosis uterina y trastornos del ciclo menstrual, y en el tracto gastrointestinal; en hombres la causa más frecuente son las hemorragias del tracto gastrointestinal. (35,36)

## **2) Por producción disminuida:**

Los glóbulos rojos se producen en la médula ósea mediante el proceso de la eritropoyesis, que es mediada por la hormona conocida como eritropoyetina y otros elementos como el hierro, la vitamina B12 y el ácido fólico. La producción de glóbulos rojos puede estar disminuida en varias circunstancias, como se analizará a continuación. (36)

### *Por daño de la médula ósea:*

Se presenta cuando la médula ósea es infiltrada por células malignas propias como sucede en las leucemias o por células extrañas como ocurre cuando hay metástasis a la médula ósea o hay reemplazo de la médula ósea por fibrosis.

También puede haber falta de producción cuando los precursores de la eritropoyesis han sido destruidos, como acontece en la anemia aplásica (destrucción del tejido hematopoyético productor de la sangre) por medicamentos, químicos o radiación. (36)

### *Por falta de elementos para la eritropoyesis normal:*

Se presenta en las enfermedades renales en donde característicamente están disminuidos la eritropoyetina o los elementos necesarios para la normal eritropoyesis, como sucede en la deficiencia de hierro, de vitamina B12 y de ácido fólico. (36)

### **3) Por aumento de la destrucción de los glóbulos rojos:**

En estado normal, los eritrocitos viven un promedio de 120 días. Por varias circunstancias, la vida media de los eritrocitos se puede disminuir, situación que se conoce como hemólisis, que a su vez, es el proceso que lleva a la anemia hemolítica. La vida media de los eritrocitos puede verse disminuida por múltiples mecanismos: mecánicos, en la esplenomegalia o cuando hay válvulas cardíacas mecánicas, enfermedades hereditarias como la esferocitosis hereditaria, las talasemias y las hemoglobinopatías y enfermedades adquiridas como las relacionadas con anticuerpos contra los eritrocitos como sucede en la anemia hemolítica por anticuerpos y en el lupus eritematoso diseminado. (36)

Según la clasificación fisiopatológica, el presentar un desorden en la producción efectiva de glóbulos rojos, no excluye que se presenten otras alteraciones caracterizadas por hemólisis masiva o pérdida de glóbulos rojos, esto implica que más de un mecanismo puede estar presente, pero generalmente solo uno será la causa principal de la anemia del paciente.

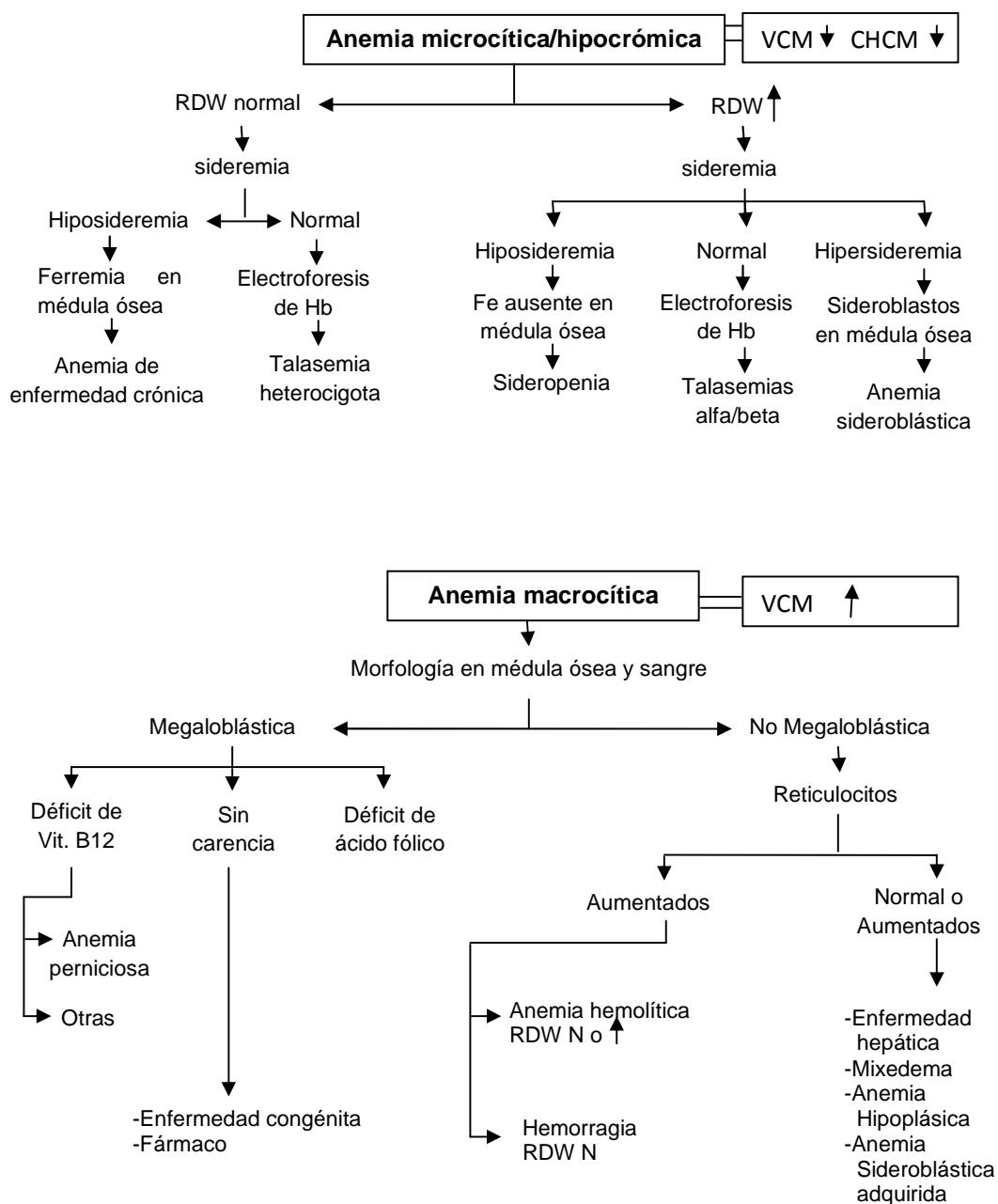
El siguiente cuadro, resume las diferentes causas de anemia según su desarrollo fisiopatológico: (Gráfico 2) (35)

Gráfico 2. Clasificación fisiopatológica de las anemias	
<b>A. Desórdenes de la producción de eritrocitos en los cuales el ritmo de producción es menor que el esperado para el grado de anemia</b>	<b>B. Desórdenes de la maduración eritroide y eritropoyesis ineficaz:</b>
<b>1. Fallo medular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Anemia aplástica: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Congénita</li> <li>-Adquirida</li> </ul> </li> <li>b. Aplasia pura de células rojas: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Congénita: síndrome de Blackfan–Diamond, Síndrome de Aase</li> <li>-Adquirida: eritroblastopenia transitoria de la infancia</li> </ul> </li> <li>c. Reemplazo medular: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Enfermedades malignas</li> <li>-Osteopetrosis</li> <li>-Mielofibrosis: enfermedad renal crónica y déficit de vitamina D</li> </ul> </li> <li>d. Síndrome de hipoplasia medular–insuficiencia pancreática.</li> </ul> <b>2. Producción de eritropoyetina alterada:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Enfermedad renal crónica</li> <li>b. Hipotiroidismo, hipopituitarismo</li> <li>c. Inflamación crónica</li> <li>d. Desnutrición proteica</li> <li>e. Hemoglobinas anómalas con menos afinidad por el oxígeno</li> </ul>	<b>1. Maduración citoplasmática anómala:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Deficiencia de hierro</li> <li>b. Síndromes talasémicos</li> <li>c. Anemias sideroblásticas</li> <li>d. Intoxicación plúmbica</li> </ul> <b>2. Maduración nuclear anómala:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Déficit vitamina B12</li> <li>b. Déficit ácido fólico</li> <li>c. Anemia megaloblástica con respuesta a la tiamina</li> <li>d. Anomalías hereditarias del metabolismo del ácido fólico</li> <li>e. Aciduria orótica</li> </ul> <b>3. Anemias diseritropoyéticas</b> <b>4. Protoporfiria eritropoyética</b> <b>5. Anemia sideroblástica refractaria con vacuolización de los precursores medulares y disfunción pancreática</b>
<b>C. Anemias hemolíticas:</b>	
<b>1. Defectos de la hemoglobina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Mutantes estructurales</li> <li>b. Síndromes talasémicos</li> </ul> <b>2. Defectos de la membrana del eritrocito</b> <b>3. Defectos del metabolismo del eritrocito</b> <b>4. Mediadas por anticuerpos</b> <b>5. Injuria mecánica del eritrocito</b>	<b>6. Injuria térmica del eritrocito</b> <b>7. Injuria del eritrocito por agentes oxidantes</b> <b>8. Injuria del eritrocito por agentes infecciosos</b> <b>9. Hemoglobina paroxística nocturna</b> <b>10. Injuria del eritrocito por anomalías de los lípidos plasmáticos.</b>

- Torres Feliu; *Diagnóstico de anemia: un alerta para los profesionales de la salud, Adolescencia Latinoamericana; volumen 1, número 4; Porto Alegre, 1999.*

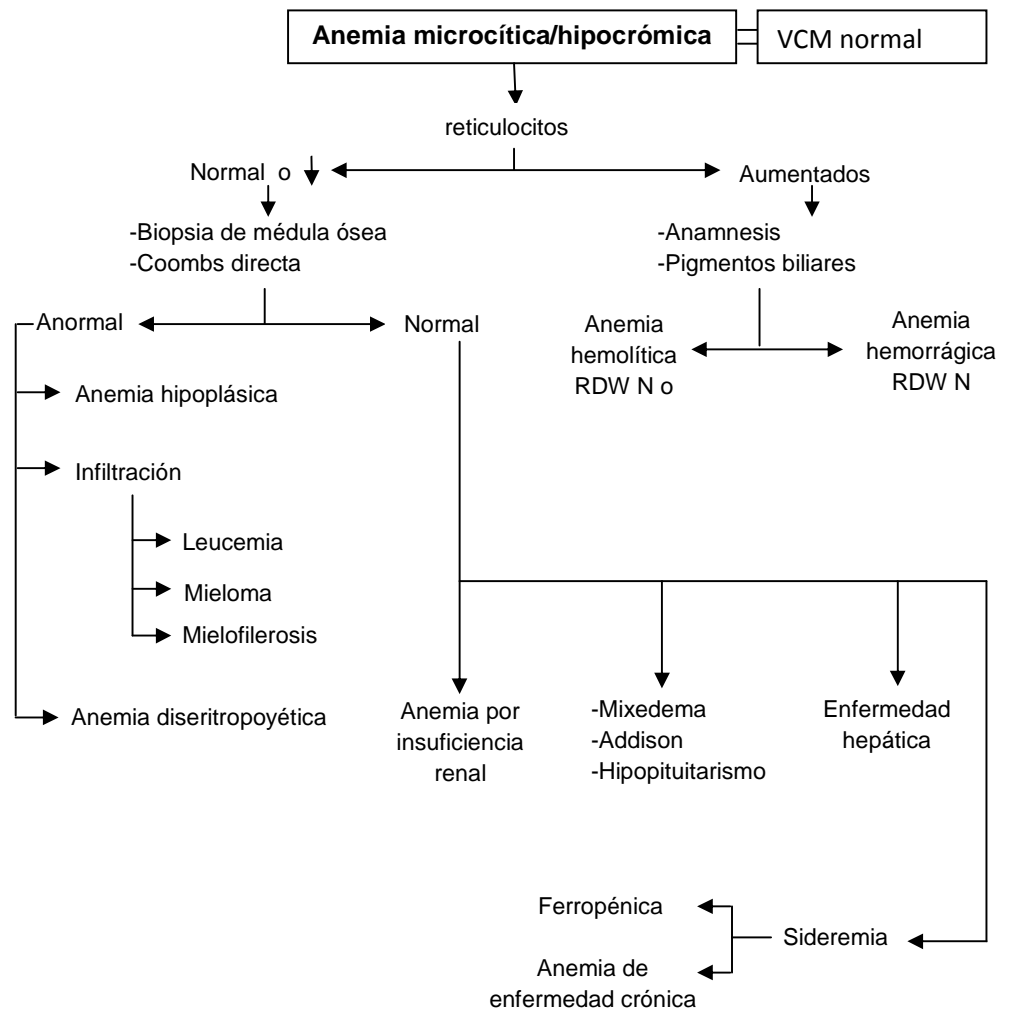


**Gráfico 3. Algoritmos diagnósticos de ANEMIA**



• Sans Sabrafen; Hematología Clínica; Edición Española, 2001.

**Gráfico 3. Algoritmos diagnósticos de ANEMIA**



• Sans Sabrafen; Hematología Clínica; Edición Española, 2001.

## 2. ANEMIA Y ENFERMEDADES CRONICAS

La anemia por enfermedad crónica, es el segundo tipo más frecuente después de la anemia causada por deficiencia de hierro, se produce en pacientes con activación inmune aguda o crónica, por este motivo se ha denominado como “anemia de la inflamación”, y las condiciones asociadas a esta enfermedad se enumeran en el siguiente cuadro: (Tabla 5) (37)

<b>Tabla 5. Causas de anemia en enfermedades crónicas</b>	
<i>Enfermedades asociadas</i>	<i>Prevalencia estimada (porcentaje)</i>
Infecciones (agudas o crónicas) -Infecciones virales (incluido el VIH) -Bacterianas, fúngicas o parasitarias	18-95
Cáncer -Hematológicos -Tumores sólidos	30-77
Enfermedades autoinmunes -Artritis reumatoidea -Lupus eritematoso sistémico -Enfermedades del tejido conectivo -Vasculitis -Sarcoidosis	8-71
Rechazo crónico tras transplante de órgano sólido	8-70
Insuficiencia renal crónica	23-50
<ul style="list-style-type: none"><li>• Weiss Guenter, Lawrence T; <i>Anemia of Chronic Disease; New England Journal of Medicine; 2005.</i></li></ul>	

### A. FISIOPATOLOGÍA:

La anemia por enfermedad crónica es parte de una respuesta inmune, impulsada por citoquinas y células del sistema retículo endotelial que inducen cambios en la homeostasis del hierro, la proliferación de las células progenitoras eritroides, la

producción de eritropoyetina, y la vida útil de los glóbulos rojos, todo lo cual contribuye a la patogénesis de la anemia. (37)

La eritropoyesis puede verse afectada por una enfermedad subyacente (crónica), por ejemplo a través de la infiltración de las células tumorales en la médula ósea o de microorganismos, como en el caso del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis C, y malaria. (38,39) Además, las células tumorales producen citoquinas proinflamatorias y radicales libres que dañan células progenitoras eritroides. (40, 41, 42) Episodios hemorrágicos, deficiencias vitamínicas (por ejemplo, de cobalamina y ácido fólico), hiperesplenismo, hemólisis autoinmune, disfunción renal, y programas de radioterapia, así como las sesiones de quimioterapia por sí mismos también pueden agravar las condiciones de la anemia. (43,44)

La anemia relacionada con enfermedad renal crónica, comparte algunas de las características de la anemia causada por enfermedades crónicas, ya que es el resultado no solo de la disminución en la producción de eritropoyetina, mediada por la insuficiencia renal y los efectos antiproliferativos de la acumulación de toxinas urémicas, sino que también se ha encontrado que en pacientes en etapa terminal, se produce una activación inmune crónica, mediada por el contacto de las células inmunes a las membranas de diálisis, y a episodios frecuentes de infección. De esa forma estos factores contribuyen al desarrollo de cambios en la homeostasis del hierro para aumentar los depósitos del mismo, como mecanismo de reserva y ahorro. (45)

## **B. ALTERACIONES EN LA HOMEOSTASIS DEL HIERRO:**

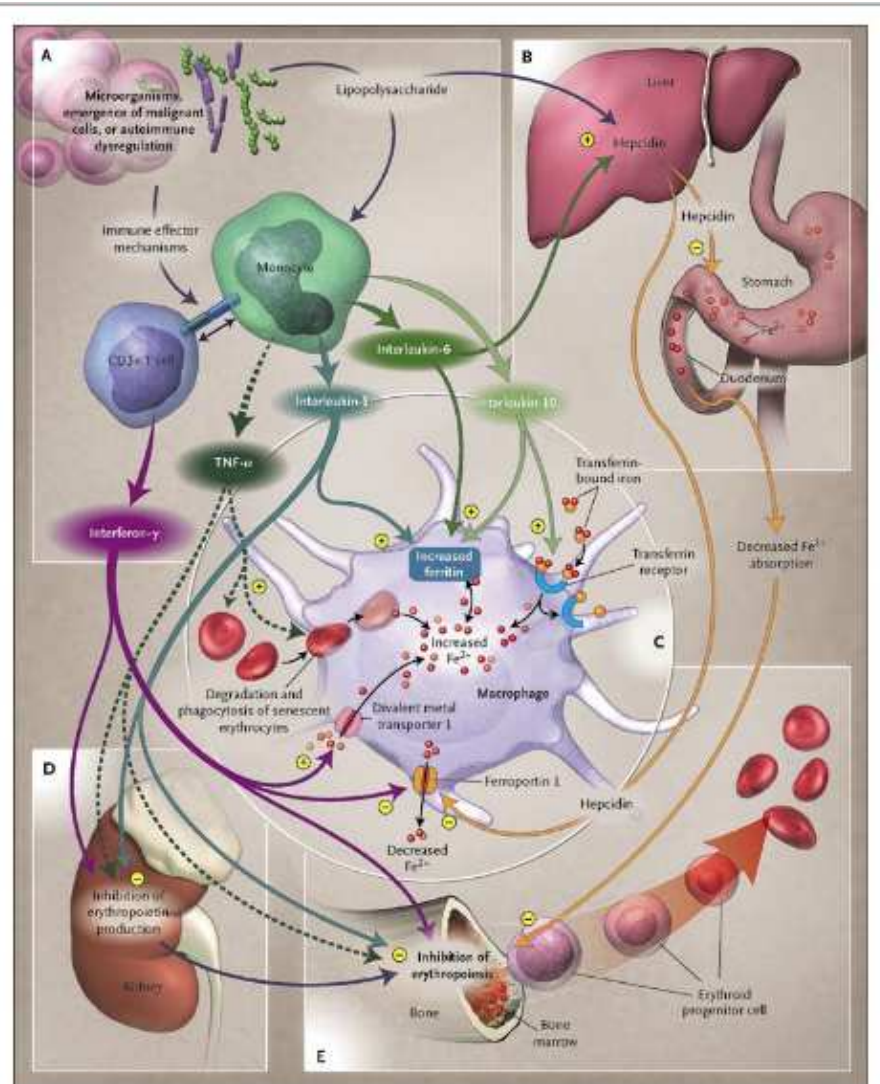
El sello distintivo de la anemia de enfermedad crónica es el desarrollo de alteraciones de la homeostasis del hierro, con el aumento de la captación y retención de hierro en las células del sistema retículo-endotelial. Esto conduce a una desviación de hierro de

la circulación a los lugares de almacenamiento en el sistema reticuloendotelial; lo que produce una limitación de la disponibilidad del hierro para las células progenitoras eritroides, y la eritropoyesis. (46)

Por ejemplo en el estudio de Álvarez y Hernández (1989), en el que se inyectó citoquinas pro inflamatorias (entre ellas interleucina 1 y factor de necrosis tumoral alfa o TNF-  $\alpha$ ) a ratones de laboratorio, estos desarrollaron hiposideremia y anemia, concluyendo que la combinación de esas condiciones induce la síntesis de ferritina inducida por citoquinas. (46) La ferritina es la proteína más importante asociada al almacenamiento de hierro por parte de los macrófagos y hepatocitos. (47) En los casos de inflamación crónica, la adquisición de hierro por parte de los macrófagos se lleva a cabo primordialmente a través de la fagocitosis así como también por el transporte transmembrana de hierro ferroso mediado por el transportador de proteína de metal divalente 1 (DMT1). (48, 49)

El interferón- $\gamma$ , lipopolisacáridos, y el TNF- $\alpha$ -regulan la expresión de DMT1, aumentando la captación de hierro por parte de macrófagos activos. Estos estímulos proinflamatorios también inducen la retención de hierro en los macrófagos, al disminuir la expresión de ferroportina, lo que produce un bloqueo de la liberación de hierro desde las células. (50) La ferroportina además, es un transportador transmembrana del hierro, e interviene en la transferencia del este mineral desde los enterocitos duodenales hacia la circulación. (51) Por otra parte, las citoquinas antiinflamatorias como la interleucina-10 puede inducir anemia a través de la estimulación de la transferrina mediada por la adquisición de hierro a través de los macrófagos y por la estimulación de la expresión de ferritina. (Gráfico 4)

**Gráfico 4. Mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de anemia en enfermedades crónicas**



- Ludwiczek S, et al; Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells; *Blood clinics*; 2003.

La identificación de la hepcidina, una proteína de fase aguda, permitió dilucidar la relación entre la respuesta inmune a la homeostasis del hierro y la anemia en enfermedad crónica. Su liberación se encuentra inducida por lipopolisacáridos e interleucina-6, mientras que se inhibe por el TNF-α. (52)

En el estudio realizado por G. Nicolás (2002) en ratones, se encontró que la sobreexpresión transgénica o constitutiva de la hepcidina, desencadena anemia severa por deficiencia de hierro.(53) De igual forma los ratones que mantenían niveles deficientes de hepcidina no desarrollan hiposideremia, por lo que se sugiere que la hepcidina puede tener un papel fundamental en la distribución del hierro, pues interviene en la disminución de la absorción del mismo a nivel duodenal y bloquea su liberación desde los macrófagos. (52, 54)

La inducción de hiposideremia mediada por el estímulo de la interleucina-6 y la hepcidina ocurre dentro de un par de horas, este resultado, no se observó en los ratones cuya interleucina-6 se encontraba bloqueada, por lo tanto la hepcidina es fundamental para la presencia de anemia en enfermedades crónicas. (55) Actualmente, se ha identificado el gen hemojuvelina, que al parecer actúa en sincronía con la hepcidina en la inducción de estos cambios. (56)

Todos estos procesos actúan, de forma tal que modifican la homeostasis del hierro, provocando una limitación de la disponibilidad de hierro para las células progenitoras eritroides, que conduce a un deterioro en la proliferación de las mismas, afectando negativamente la biosíntesis del grupo hem. (56)

### **C. DETERIORO DE LA PROLIFERACIÓN DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS ERITROIDES**

En pacientes con anemia de enfermedad crónica, la proliferación y diferenciación de la de los precursores eritroides (eritroblastos y unidades formadoras de colonias eritroides) son discordantes, este resultado está vinculado con efectos inhibitorios del interferón- $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y la interleucina-1, que influyen en el crecimiento de estas colonias de unidades formadoras de eritrocitos. (57)

El interferón- $\gamma$ , al parecer es el inhibidor más potente, esto se refleja por la correlación inversa que existe entre elevados niveles de hemoglobina y recuento de reticulocitos y bajas concentraciones de esta interleucina. (58,59)

En estos mecanismos en los que intervienen las interleucinas, estas estimulan la apoptosis, disminuyen la expresión de receptores de eritropoyetina en las células progenitoras, disminuyen la formación y actividad de la eritropoyetina, así como también disminuyen la expresión de factores promotores hematopoyéticos a nivel de las células madre (59,60). Por otra parte, las citoquinas ejercen efectos tóxicos directos sobre las células progenitoras mediante la inducción de la formación de radicales libres inestables, como el óxido nítrico o anión superóxido a nivel de los macrófagos. (61)

#### **D. RESPUESTA DE LA ERITROPOYETINA:**

La eritropoyetina regula la proliferación de células eritroides de forma centralizada. La expresión de eritropoyetina está inversamente relacionada con los niveles de hemoglobina y la oxigenación tisular, por lo que existe una relación semi algorítmica entre la respuesta de eritropoyetina (log) y el grado de anemia (lineal). Las respuestas de eritropoyetina en la anemia de las enfermedades crónicas son insuficientes para el grado de anemia en la mayoría de los casos. (62,63)

El estudio realizado por Jelkmann W. (1998) con células in vitro, mostró que las citoquinas (interleucina-1 y TNF-alfa) inhiben directamente la expresión de la eritropoyetina, este efecto es causado en parte por la formación de especies reactivas de oxígeno, los cuales afectan la afinidad de la eritropoyetina, alteran la transcripción de la misma, al afectar directamente a las células productoras de eritropoyetina. (64)



De igual forma, la inyección de lipopolisacáridos en ratones produce una reducción de la expresión de ARNm de la eritropoyetina en los riñones y disminuye los niveles circulantes de esta hormona. (64)

La capacidad de respuesta de las células progenitoras eritroides a la eritropoyetina parece estar inversamente relacionada con la severidad de la enfermedad crónica subyacente y la cantidad de citoquinas circulantes, ya que en presencia de altas concentraciones de interferón- $\gamma$  o TNF  $\alpha$ -, se necesitan concentraciones más altas de eritropoyetina para restaurar la maduración de las colonias formadoras de eritroides. (65). Después de que la eritropoyetina se une a sus respectivos receptores, la eritropoyetina a través de una vía de transducción de señales, activa la fosforilación de la tirosina quinasa y del mitógeno, este proceso se encuentra regulado por un feed back negativo, realizado por citoquinas inflamatorias. (65,66)

Por lo tanto ante procesos inflamatorios, disminuye la respuesta de la eritropoyetina, así como también lo hacen sus receptores, que junto a la limitación de la disponibilidad de hierro, contribuyen a una menor proliferación de eritrocitos. Inclusive, ante estas circunstancias, como un mecanismo de defensa ante radicales libres y citoquinas inflamatorias, se incrementa la eritrofagocitosis, que conlleva a una menor vida de los eritrocitos. (67,68)

## **E. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y ANEMIA:**

Las causas de anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) son múltiples, aunque la carencia relativa de eritropoyetina (EPO) desempeña un papel fundamental. La EPO se produce en las células peritubulares renales en respuesta a la hipoxia local. En individuos no urémicos, los niveles plasmáticos de EPO son aproximadamente de 10mU/ml y aumentan hasta 100mU/ml cuando el hematocrito desciende hasta el 30%.<sup>(68)</sup> En pacientes urémicos en tratamiento sustitutivo en diálisis, los niveles plasmáticos de EPO son de aproximadamente 20mU/ml. En el estudio realizado por Bravo A (1994), los pacientes con nefropatía glomerular y vascular muestran, un nivel sérico de eritropoyetina significativamente más alto que los sujetos sanos. Mientras que en patologías renales quísticas, intersticiales y sistémicas, los niveles de eritropoyetina son elevados cuando existe un aclaramiento de creatinina <84 cc/min. Por lo que este estudio demuestra una correlación significativa entre el grado de anemia y la función renal (especialmente con el aclaramiento de creatinina) ( $P<0.001$ ) <sup>(69)</sup>

El inicio de la diálisis puede mejorar la anemia debido a la eliminación de toxinas urémicas que inhiben la producción de EPO endógena. Sin embargo, la administración de EPO exógena es necesaria para mantener unos niveles adecuados de hemoglobina (10g/dl). La causa secundaria más importante de anemia en pacientes en diálisis es el déficit de hierro que acompaña al aumento de las pérdidas de sangre debidas a sangrado gastrointestinal y pérdidas frecuentes en el dializador. Otras causas de anemia en pacientes en diálisis son: la hemólisis, intoxicación por aluminio, infección e inflamación crónica, hiperparatiroidismo e inadecuada diálisis. <sup>(70)</sup>

## **F. HEPATOPATÍAS E HIPERESPLENISMO Y ANEMIA:**

La anemia es un problema común en los pacientes con cirrosis con una prevalencia elevada en los cirróticos internados. La causa de la anemia en esta población es frecuentemente multifactorial: se incluyen la pérdida crónica de sangre por vía gastrointestinal por la gastropatía de hipertensión portal, la disminución de la sobrevida eritrocitaria, el secuestro esplénico e hiperesplenismo, la supresión de la producción en médula ósea, las anemias carenciales, la insuficiencia renal y, en casos de larga evolución se presentan con poca frecuencia anemias hemolíticas autoinmunes. (68)

A pesar de realizar las evaluaciones correspondientes, resulta complejo establecer la causa de la anemia en estos pacientes, precisamente por la etiología multifactorial. Se establece el diagnóstico de anemia cuando los niveles de hemoglobina sérica son menores de 12 g/dl. (71)

En el estudio realizado por Mathurin Sebastian et al (2009), el 87% de pacientes cirróticos hospitalizados, presentó anemia, de ellos el 47% corresponden a anemias moderadas, mientras que el 19% corresponden a anemia severa (n=114).

La tasa de mortalidad hospitalaria en estos casos fue 19.6% y en los controles de 5.3%, por lo que la presencia de anemia es un factor de riesgo para mortalidad hospitalaria ((p=0.004). Se identificó como predictores independientes de mortalidad: el score de Child-Pügh (p=0.0005), la creatininemia > 1.5 mg/dl (p= 0.0006) y las infecciones (p= 0.018). (72)

La clasificación de Child-Pügh, la bilirrubinemia total, la albuminemia, las infecciones, la encefalopatía hepática y la hepatitis alcohólica también fueron factores predictivos de anemia moderada o anemia severa. (72)

## **G. NEOPLASIAS Y ANEMIA:**

Las neoplasias se acompañan con frecuencia de una anemia normocítica normocrómica, que se puede exacerbar con la quimioterapia, la radioterapia, las infecciones, la malnutrición, hemorragias y la invasión de la médula ósea por el tumor. Estos pacientes se caracterizan por unos niveles de eritropoyetina inadecuadamente bajos. La anemia es un factor pronóstico negativo en los pacientes con tumores sólidos o hematológicos, ya que reduce el control local del tumor, la supervivencia y la calidad de vida de estos enfermos. (73)

Respecto a la influencia de los valores de hemoglobina en la calidad de vida, varios estudios a gran escala (>2000 pacientes), no aleatorizados han demostrado una correlación significativa entre el aumento de los valores de hemoglobina y la mejora progresiva en la calidad de vida. Otros ensayos, a doble ciego controlados por placebo en tumores linfáticos han mostrado que de igual forma al aumentar los niveles de hemoglobina, mejora la calidad de vida. (74, 75,76)

Además la anemia es un factor pronóstico adverso, que interfiere en la eficacia del tratamiento, ya que al favorecer la hipoxia, se genera una resistencia a los medicamentos. (76)

Según los resultados de diversos trabajos una gran parte de pacientes con diagnóstico de cáncer y anemia asociada, reciben un tratamiento inadecuado para esa anemia o son infratratados. Según el estudio ECAS, que se realizó en 24 países de Europa, la incidencia de anemia fue de 53.7% y de estos pacientes recibieron tratamiento el 38% (EPO=17.4%, transfusiones de sangre=14.9% y hierro oral 6.5%). (77)

### **3. ANEMIA Y MEDICAMENTOS**

Los fármacos que habitualmente producen anemia son el metotrexate (anemia megaloblástica) y fundamentalmente, el cisplatino y carboplatino.

El cisplatino produce acortamiento de la vida media de los hematíes y un daño directo sobre las células productoras de eritropoyetina al causar una lesión progresiva de los túbulos renales. La anemia es de moderada a grave entre un 10-40%, siendo la incidencia y la gravedad mayor a dosis más altas del fármaco.

El carboplatino produce anemia con una incidencia del 59%. Estos hechos deben tenerse en consideración en la estrategia terapéutica a seguir, ya que puede plantearse la utilización de transfusiones o el empleo de eritropoyetina. (78)

De acuerdo con lo informado por IARC (Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer), existe suficiente evidencia de la carcinogenicidad para los seres humanos de 9 agentes alquilantes. (79) Esta conclusión ha sido formulada sobre la base de estudios epidemiológicos que mostraron la implantación de segundos tumores en pacientes con cáncer tratados con estos medicamentos, así como la aparición de tumores en pacientes tratados con estos fármacos con fines no oncológicos. Además, algunos antineoplásicos han mostrado ser carcinogénicos en animales experimentales, estos agentes han sido clasificados por la IARC como probables o posibles carcinógenos para los seres humanos. La siguiente tabla resume estos fármacos y sus efectos: 1) significa agentes carcinógenos para los seres humanos, 2A) indica probables carcinógenos para los seres humanos, 2B) posibles carcinógenos para los seres humanos; mientras que la categoría 3 indica a los fármacos que no han sido clasificados como carcinógenos para los seres humanos. (79)

<b>Tabla 6. Carcinogenicidad de los citostáticos de acuerdo con su mecanismo de acción</b>	
<b>Citostáticos</b>	<i>Evaluación por la IARC</i>
Clorambucilo	1
Clornafazina	1
Cisplatino	2 <sup>a</sup>
Ciclofosfamida	1
Ifosfamida	3
Melfalán	1
Semustina	1
Azacitidina	2 A
Bleomicina	2 B
Danorrubicina	2 B
Doxorrubicina	2 A
<b>Antimetabolitos</b>	
5- Fluorouracilo	3
Mercaptopurina	3
Metotrexato	3
<b>Generadores de radicales libres</b>	
Azatioprina	1
<b>Inhibidores mitóticos</b>	
Vinblastina	3
Vincristina	3
<b>Agentes misceláneos</b>	
Procarbicina	2 A
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Rodríguez Ilys, et al; Citostáticos: medicamentos riesgosos; Revista cubana médica, volumen 43, número 2; Cuba-La Habana; 2004.</i></li> </ul>	

Otro grupo de fármacos que con su uso frecuente pueden llevar al desarrollo de anemia son los AINES, debido a que estos causan sangrados digestivos altos cuando se los utiliza de forma excesiva y prolongada.

En el estudio de Salvatierra Gustavo realizado en Lima- Perú (2006), se encontró que el 54% de pacientes consumían AINES, entre ellos destaca la aspirina (60%), ibuprofeno (28.5%) seguidos del diclofenaco y naproxeno con un 15% cada uno de ellos, e inclusive un 30% consumía de forma simultánea más de uno de ellos. (n=117) Aunque las especialidades que más recetaron AINES fueron los servicios de cardiología, medicina interna y reumatología; el 55.4% los consumieron sin prescripción médica. El factor de riesgo más determinante fue la edad mayor de 65 años ( $p<0.001$ ).

La úlcera gástrica fue más frecuente en el grupo que consumía AINES (49%), seguida de la úlcera duodenal (30%), y la gastritis erosiva (20.6%) ( $p<0.01$ ). La relación entre consumo de AINES y presentaciones clínicas (como hematemesis) fue estadísticamente significativa. Por tanto, la frecuencia de sangrado digestivo alto asociada al uso de AINES es alta en Lima Metropolitana, especialmente en el adulto mayor, siendo la lesión más importante la úlcera péptica, principalmente la gástrica.

(80)

#### **4. TRATAMIENTO Y ANEMIA**

Con la transfusión hay una probabilidad muy alta de aumentar con éxito el nivel de hemoglobina, aunque la realización de repetidas transfusiones puede ser incómoda para el paciente. Además, no hay que olvidar los riesgos y complicaciones de las transfusiones: transmisión de agentes infecciosos y problemas inmunológicos. (81-82)

Las indicaciones para la transfusión dependen del estado fisiológico del paciente, la causa de la anemia y el tiempo de instauración, que indicará la tolerancia a la misma por parte del organismo. En general reciben más transfusiones aquellos pacientes que inician la quimioterapia con anemia. El porcentaje de pacientes que requerirá transfusión de hematíes varía según el tipo de tumor y el tipo de tratamiento específico que se realice, variando entre un 15 - 23% en los pacientes con un tumor sólido y un 78% en los pacientes con tumor hematológico. (83)

También son más frecuentes en pacientes mayores de 65 años, y en los que son tratados con esquemas que incluyen cisplatino. La influencia que las transfusiones pueden tener en la recurrencia del tumor ha sido tema de controversia en la última década. Estudios retrospectivos realizados en pacientes afectos de carcinoma de colon, estratificados según el estadio clínico, características histológicas y otros factores, evidenciaron que los enfermos que recibían numerosas transfusiones presentaban más recurrencia, y una menor tasa de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Sin embargo, otros estudios no han podido confirmar una relación entre las transfusiones y evolución de la enfermedad neoplásica. (84)

La Eritropoyetina utilizada en el tratamiento de la anemia por cáncer es la eritropoyetina humana recombinante [rHuEPO]. Su identificación y desarrollo clínico significó una evolución en el manejo de la anemia. La rHuEPO se hizo disponible para ensayos clínicos en 1985, y en 1989 la FDA aprobó su uso para la corrección de la



anemia de la insuficiencia renal crónica. Desde entonces, cuantiosos estudios han examinado su potencial utilidad como alternativa a la transfusión en el manejo de la anemia de los pacientes con cáncer e IRC. (85)

Muchos estudios señalan que, el tratamiento con la rHuEPO de la anemia relacionada con el cáncer, con o sin quimioterapia y/o radioterapia, induce un índice de respuesta del 60-70%. Definido como un incremento de 2 g/dl ó más de la hemoglobina, y reducción de los requerimientos transfusionales en un 36% (85,86). Esto se traduce en una mejora en la calidad de vida de los pacientes, independientemente de la respuesta del tumor al tratamiento y del tipo de neoplasia (87).

Para iniciar el tratamiento, con eritropoyetina se emplean 150 U / kg vía subcutánea tres veces a la semana, por un mínimo de 4 semanas. Con ello se consiguen tasas de respuesta del 60%. Existe un menor nivel de evidencia para el régimen de dosis semanal con 40000 U. Si a las cuatro semanas, se presenta un incremento en los niveles de hemoglobina  $\geq 1\text{g/dl}$ , así como un recuento de reticulocitos  $\geq 40 \times 10^9/\text{L}$ , existe una buena respuesta al tratamiento. Mientras que en ausencia de respuesta, se “Escala la Dosis” hasta 300U / kg SC tres veces a la semana. No se recomienda mayor “escalamiento de dosis” a menos que está justificado por alguna razón específica. (87)

La prolongación del tratamiento no debe ser de más de 6 a 8 semanas en ausencia de respuesta, puesto que no reporta beneficios. (88)

Alcanzada la respuesta, los ajustes de dosis deben realizarse para mantener a la hemoglobina dentro del rango óptimo. Generalmente, se interrumpe cuando la hemoglobina es  $> 14\text{g/dl}$  o el hematocrito es del 40%, puesto que con niveles superiores pueden aparecer efectos secundarios como hipertensión arterial y trombosis venosas. El tratamiento se reiniciará, a dosis menores (25%), si desciende de nuevo la hemoglobina. (88)

Según las guías para la Práctica Clínica de ASCO y ASH, el uso de rHuEPO es recomendado como opción terapéutica en pacientes con anemia inducida por quimioterapia y niveles de hemoglobina  $\leq 10$  g/dl. La transfusión de glóbulos rojos es también una opción terapéutica dependiendo de la severidad de la anemia y/o las circunstancias clínicas. (Grado de recomendación: B) (88,89)

En pacientes, con niveles de hemoglobina entre 12 y 10 g/dl la decisión de usar rHuEPO o esperar hasta que los niveles descendan por debajo de 10 g/dl debería ser determinada por las circunstancias clínicas. La transfusión de hematíes es también una opción terapéutica cuando existen condiciones clínicas severas. La recomendación para el uso de rHuEPO en pacientes con niveles de hemoglobina entre 12 y 10g/dl, debe basarse en el criterio clínico considerando que pacientes con condiciones comórbidas (pacientes añosos con reserva cardio- pulmonar limitada, con enfermedad isquémica coronaria) se enfrentan a una más alta probabilidad absoluta de anemia o a un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el grado de la anemia que otros pacientes con el mismo nivel de hemoglobina. (Grado de Recomendación B). (89)

## **5. JUSTIFICACIÓN, PROBLEMA, OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL PRESENTE ESTUDIO**

### ***A. JUSTIFICACIÓN***

Siendo la anemia un problema a nivel mundial, debemos de conocer las diferentes causas de la misma. En niños y mujeres embarazadas, la causa más común de anemia es la de origen ferropénico, por lo que la mayoría de estudios, se enfocan en estas poblaciones de riesgo, que requieren mayor aporte energético, por mayor demanda metabólica, y en muchas de las ocasiones por factores sociales, o económicos no se logran suplir las necesidades diarias de hierro y otros suplementos vitamínicos. Pero es importante también analizar las otras causas de anemia, que se han relacionado con enfermedades crónicas, ya que en estos últimos años, ha aumentado el número de la población de la tercera edad, lo que conlleva a un mayor número de pacientes con anemia asociada a enfermedades de origen metabólico, inflamatorio y/o neoplásico.

En cada una de estas patologías, mediante diversos estudios se ha llegado a determinar que la anemia puede ser un factor determinante en el desarrollo de la patología coexistente, así por ejemplo, en la insuficiencia renal crónica así como la insuficiencia cardíaca, la anemia es un factor predictor de reingreso hospitalario, mientras que las cifras de hemoglobina determinan un aumento de la morbi – mortalidad. Por tanto el conocer las causas de anemia, nos permite dar un tratamiento a la causa base y mejorar la calidad de vida de todos estos pacientes.

Al momento no contamos con un estudio sobre pacientes hospitalizados y anemia en Quito, a pesar de que conocemos que este representa un problema de salud pública, por lo que este estudio nos permite analizar las relaciones entre diversas patologías

crónicas y anemia, así como el uso de medicamentos, para que estas sean tomadas en cuenta al momento de analizar a nuestro paciente.

### ***B. PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN***

- ¿Cuál es la prevalencia de anemia en los pacientes hospitalizados en el Hospital Metropolitano?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo para anemia en pacientes hospitalizados en el Hospital Metropolitano?

### ***C. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN***

#### **General:**

- Determinar la prevalencia de anemia en pacientes hospitalizados, y determinar los factores asociados a anemia en estos pacientes.

#### **Específicos:**

- Determinar los factores demográficos como son sexo y edad que influyen en la presencia de anemia en pacientes hospitalizados.
- Determinar hábitos como el consumo de medicamentos que influye en la presencia de anemia en pacientes hospitalizados.
- Determinar los factores clínicos asociados, como son enfermedades crónicas y neoplasias que influyen en la presencia de anemia en pacientes hospitalizados.
- Definir la causa para anemia más común entre los pacientes hospitalizados, de acuerdo a las siguientes categorías: ferropénica, sangrado, hemolítica, problemas de la médula ósea y enfermedades crónicas, policausal.

- Determinar la unidad de hospitalización que se relaciona con el mayor número de pacientes que presentan anemia al ingreso hospitalario.
- Definir el tipo de anemia más común de acuerdo a la morfología de los eritrocitos en los pacientes hospitalizados.
- Definir si los pacientes hospitalizados reciben tratamiento para la anemia durante su hospitalización.

#### ***D. HIPOTESIS DE LA INVESTIGACIÓN***

Entre los pacientes hospitalizados, la anemia presenta una prevalencia del 30% aproximadamente, siendo la causa más común, la asociación a enfermedades crónicas. Al análisis hemático, la anemia normocítica es el tipo más común.

### **CAPÍTULO III. MÉTODOS**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Metropolitano de Quito, durante los meses de abril a julio del 2011, previa aprobación del comité de Departamento de Enseñanza Médica del mismo hospital, recalando que la utilización de la información que se obtendrá será confidencial y de uso exclusivo para el estudio en mención.

**Diseño:** Este estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo, longitudinal, ya que permite identificar a los pacientes con anemia, estimar la frecuencia de esta enfermedad y examinar tendencias de la población estadística según las variables de estudio; con datos obtenidos en un espacio longitudinal de tiempo del pasado, para ser analizados en el presente.

Durante los meses de estudio, se hospitalizaron aproximadamente 1025 pacientes por mes, para poder ser incluidos en el estudio se tomaron en cuenta, los siguientes criterios: pacientes de 18 a 90 años de edad, de ambos sexos, cuyo motivo de ingreso excluye la anemia y que al momento de su ingreso se les realice una biometría hemática completa. Se descartaron aquellos pacientes menores a 18 años, que incluyan anemia como motivo de ingreso, y que su estadía la realicen en el Hospital del Día de esta institución (pacientes de estadía corta).

De acuerdo a estos criterios, de los 1025 pacientes que ingresaban al mes, aproximadamente el 30% correspondían al área pediátrica, por lo que fueron excluidos, así como otro 30% que acuden al hospital con biometrías previas (de hace 1 o 2 meses) debido a cirugías programadas y finalmente un 3-5% de pacientes que acuden de forma consecutiva al hospital debido a tratamientos continuos (por ejemplo: quimioterapia) por lo que fueron tomados en cuenta, por una sola ocasión para el presente estudio.

Por lo cual, el universo con el que se trabajó correspondió a 1520 pacientes, que cumplieron con los criterios mencionados. Para obtener la información de todos estos pacientes, en primera instancia, se revisó la primera biometría hemática que se realizaba a cada paciente al momento de su ingreso hospitalario, durante los meses de abril a julio del 2011. Este proceso se lo realizó en el Laboratorio del Hospital Metropolitano.

Posteriormente, una vez que se identificaron a los pacientes que presentaban anemia como hallazgo casual, se procedió a revisar la historia clínica de cada paciente otorgada por el área de expedientes del hospital. La revisión de esta información, permitió obtener datos, tales como: servicio de hospitalización a cargo, antecedentes patológicos personales, uso de medicamentos (AINES o quimioterápicos), exámenes complementarios realizados, etc.

Esta información fue recolectada en una hoja anexa, para cada paciente con sus respectivos exámenes, los cuales fueron analizados para definir con criterio uniforme la causa de anemia de cada paciente.

Las variables utilizadas en este estudio fueron: sexo (masculino o femenino), edad en años cumplidos, servicio de hospitalización a cargo, niveles de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hct) y VCM, uso de medicamentos, diagnóstico de la anemia, tratamiento.

En relación a la edad, se determinó dividir la muestra en 5 grupos que son: Grupo I: adolescentes (18-20 años), Grupo II: adultos jóvenes (21-24 años), Grupo III: adultos medios (25-49 años), Grupo IV: adultos maduros (50-64 años) y Grupo V: adultos mayores (mayores de 65 años).

Para determinar la presencia de anemia en cada paciente, se utilizaron los criterios de la OMS, que indican anemia en mujeres al presentar una hemoglobina  $<12\text{g/dl}$  y hematocrito  $<36\%$ ; y en hombres una hemoglobina  $<13\text{g/dl}$  y hematocrito  $<39\%$ .

Además los valores hemáticos, permitieron realizar diferentes clasificaciones para los pacientes con anemia; de acuerdo a ello, con los valores de hemoglobina, se clasificó a la muestra en 4 grupos: normal (niveles de hemoglobina  $>13\text{g/dl}$ ), anemia leve ( $10.0\text{-}12.9\text{ g/dl}$ ), anemia moderada ( $7.0\text{-}9.9\text{ g/dl}$ ) y anemia severa ( $3.3\text{-}6.9\text{ g/dl}$ ).

Mientras que con los valores de VCM se clasificó la anemia de acuerdo a la morfología eritrocitaria en: anemia normocítica ( $80\text{-}100\text{fl}$ ), anemia macrocítica (mayor a  $100\text{fl}$ ), anemia microcítica (menor a  $80\text{fl}$ ).

Todos estos datos, posteriormente fueron introducidos al programa EPI INFO 2002, para proceder a su análisis, lo que permitió medir la frecuencia y/o proporciones de las variables, establecer promedios con relación a hemoglobina, edad, así como utilizar el valor de p para evaluar la significación estadística de los resultados.

Además se utilizó el odds ratio para cuantificar la importancia de la asociación entre enfermedades crónicas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo y neoplasias) y la presencia de anemia: así como anemia y el uso de medicamentos (quimioterápicos y AINES).

Los resultados se expresan en cuadros, y gráficas para su mejor comprensión.



### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE ESPECIFICA	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA/ ESCALA	INDICADORES
• Sexo	Categórica nominal	-Masculino -Femenino	Proporción/Frecuencia
• Edad	Cuantitativa	Años cumplidos	Años cumplidos
• Hemoglobina	Cuantitativa	Valor en gr/dl	Proporción/Frecuencia
• Hematocrito	Cuantitativa	Valor en porcentaje (%)	Proporción/Frecuencia
• VCM	Categórica	-Menor a 80 fl -De 80-99 fl -Mayor a 100 fl	Proporción/Frecuencia
• Unidad de hospitalización	Categórica	-Medicina Interna -Cirugía -Traumatología -Ginecología	Proporción/Frecuencia
• Medicamentos	Categórica	-AINEs -Quimioterápicos	Proporción/Frecuencia
• Causa de la anemia	Categórica	-Ferropénica -Sangrado - Alteraciones de la producción (médula ósea) -Enfermedades crónicas -Hemolítica -Déficit de vitamina B12 -Policausal	Proporción
• Enfermedades crónicas	Categórica	-Hepatopatías -Hipotiroidismo -Neoplasias -IRC	Proporción
• Neoplasias	Categórica	-Linfomas -Carcinomas	Proporción
• Tipo de anemia	Categórica	-Normocítica -Microcítica -Macroscítica	Proporción
• Tratamiento	Categórica	-Si -No	Proporción/frecuencia

## CAPÍTULO IV. RESULTADOS

### 1. **DESCRIPTIVO**

#### A. Demográficos:

El presente estudio incluye el análisis de 1520 pacientes, que permanecieron hospitalizados en el Hospital Metropolitano durante los meses de abril a julio del 2011. De esta muestra, 905 pacientes (59.5%) pertenecen al sexo femenino, mientras que 615 pacientes (40.5%) pertenecen al sexo masculino.

En cuanto a la edad, los pacientes se presentan en un rango de 18 a 90 años, con una media de 45 años (desviación estándar de 18.72). Según el sexo, la media para el sexo femenino es de 39 años, mientras que en el sexo masculino es de 51 años.

#### B. Prevalencia de anemia:

El valor promedio de hemoglobina es de 14.3g/dl, con un rango de 3.3g/dl hasta 19.9g/dl. Mientras que el valor promedio de hematocrito es de 41.53%, este valor se correlaciona con lo obtenido a través de la fórmula de relación entre hemoglobina y hematocrito que indica que es posible obtener el hematocrito a partir de la multiplicación de la concentración de hemoglobina por 3. ( $Hb (14.3) \times 3 = 42\%$ ) (Tabla 7)

<b>Tabla 7. Valores de hemoglobina y hematocrito</b>				
	<i>Promedio</i>	<i>Desviación Estándar</i>	<i>Valor mínimo</i>	<i>Valor máximo</i>
Hemoglobina	14.3	2.14	3.3	19.9
Hematocrito	41.53	5.63	13.8	58
<b>Fuente:</b> Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011) <b>Elaborado por:</b> Katheryn Garzón V.				

Según los parámetros definidos por la OMS para la presencia de anemia, la prevalencia de la misma fue de 24.9%. (Tabla 8)

<b>Tabla 8. Pacientes que presentan o no anemia al ingreso de su hospitalización (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)</b>		
	<i>Número de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>Con anemia</b>	378	24.9%
<b>Sin anemia</b>	1142	75.1%
<b>Total</b>	1520	100.0%
<b>Fuente:</b> Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011) <b>Elaborado por:</b> Katheryn Garzón V.		

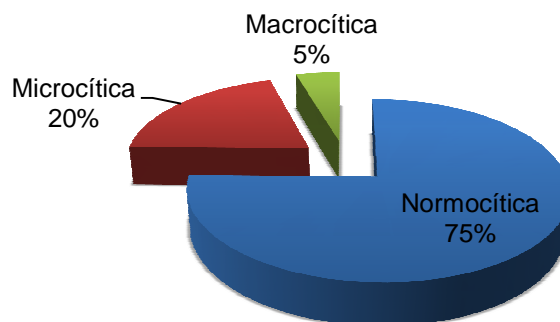
*Clasificación de la anemia:*

De acuerdo a los niveles de hemoglobina (leve: 10-12.9g/dl; moderada: 7-9.9g/dl; severa: <7g/dl), el tipo de anemia más frecuente es la anemia leve con un 17.6%. (Tabla 9)

<b>Tabla 9. Tipos de anemia según valores de hemoglobina en pacientes hospitalizados (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)</b>		
<i>Tipos de anemia</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>Anemia leve</b>	267	17.6%
<b>Anemia moderada</b>	54	3.6%
<b>Anemia severa</b>	57	3.8%
<b>Normal</b>	1142	75.1%
<b>Total</b>	1520	100.0%
<b>Fuente:</b> Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011) <b>Elaborado por:</b> Katheryn Garzón V.		

De los pacientes que presenta anemia, según los valores de VCM, la anemia más común fue la normocítica con 75.2%, mientras que la anemia macrocítica representa el 4.5%. (Gráfico 5)

**Gráfico 5. Tipo de anemia en pacientes hospitalizados en el Hospital Metropolitano (abril-julio 2011)**



**Causas de anemia:**

La causa de anemia más común, fue aquella relacionada con enfermedades crónicas, seguida de las causadas por sangrado, y las de causa ferropénica. Finalmente, causas como el déficit de vitamina B12, hemoparásito y policausal, se presentan en menos del 1%. (Tabla 10)

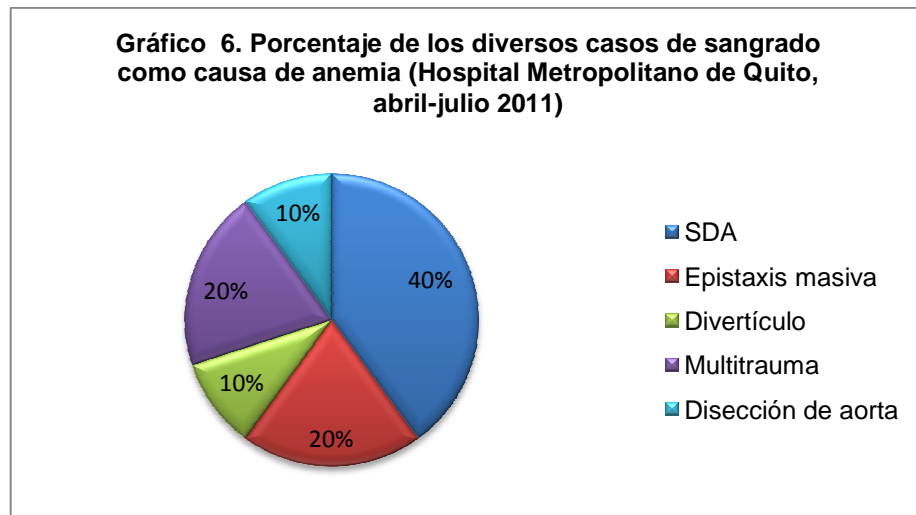
**Tabla 10. Distribución de los pacientes con anemia según sus causas (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)**

<i>Causas de anemia</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Cum Percent</i>
<b>Déficit de vitamina B 12</b>	1	0.4%	0.4%
<b>Enfermedades crónicas</b>	90	36.6%	37.0%
<b>Ferropénica</b>	18	7.3%	44.3%
<b>Hemolítica</b>	3	1.2%	45.5%
<b>Hemoparásito</b>	1	0.4%	45.9%
<b>Policausal</b>	2	0.8%	46.7%
<b>Alteraciones de la producción (médula ósea)</b>	5	2.0%	48.8%
<b>Sangrado</b>	20	8.1%	56.9%
<b>Sin diagnóstico</b>	106	43.1%	100.0%
<b>Total</b>	246	100.0%	100.0%

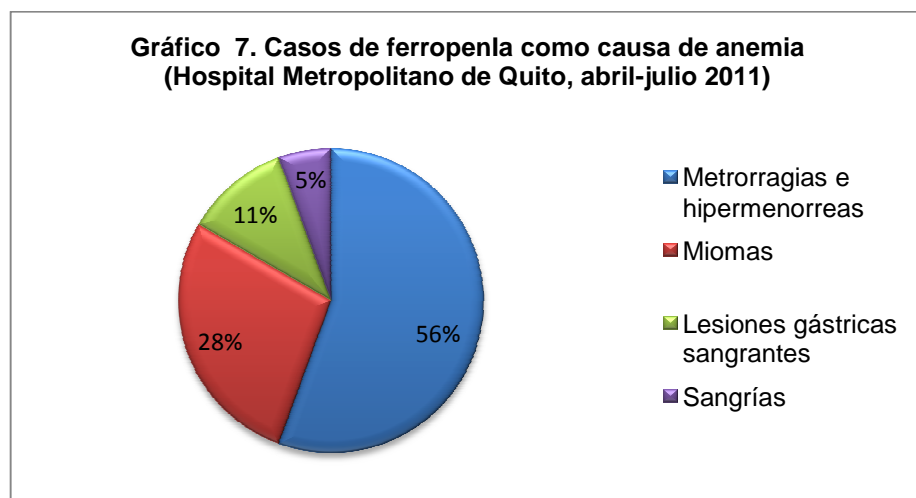
**Fuente:** Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011)

**Elaborado por:** Katheryn Garzón V.

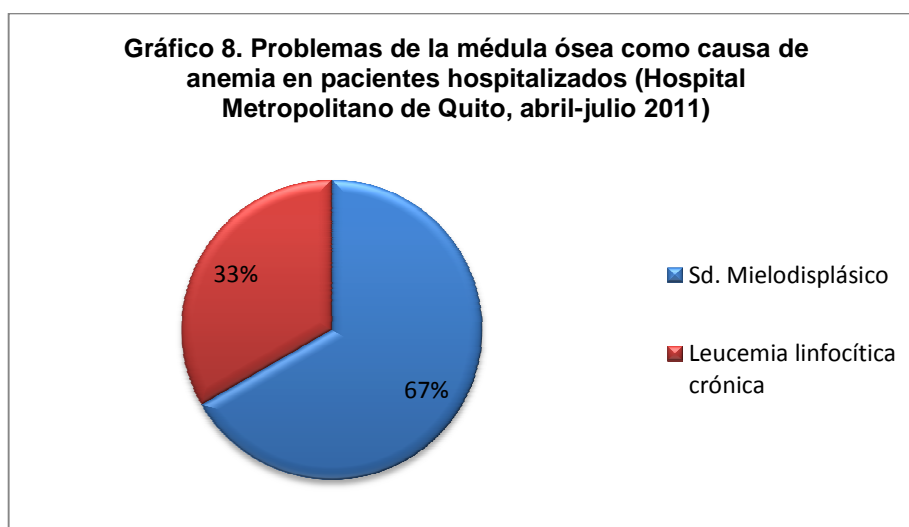
De los pacientes con anemia, cuya causa es el sangrado, el 40% se deben a sangrados digestivos altos, seguidas de epistaxis masivas a repetición y multitrauma, ambas con un 20%. (Gráfico 6)



Entre los pacientes que presentan anemia de tipo ferropénica (7.3%), esta ha sido causada en más del 50% de casos por causas ginecológicas que incluyen metrorragias, hipermenorreas y miomas, mientras que las lesiones gástricas sangrantes representan tan solo un 11%. (Gráfico 7)



Dentro de las alteraciones de la producción (médula ósea) como causa de anemia (2%), los pacientes presentan en su mayoría síndrome mielodisplásico (reportados a través de biopsia de médula ósea), y en segundo lugar se encuentra la leucemia linfocítica crónica, que corresponde a un 33%. (Gráfico 8)



### C. Factores clínicos:

El 90.7% de pacientes no consumían medicamentos, mientras que el 9.2% consumían fármacos entre ellos AINES y quimioterápicos. (Tabla 11) Entre los quimioterápicos más utilizados constan: paclitaxel, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, gemcitabina, doxorubicina, vincristina, etopósido.

**Tabla 11. Consumo de medicamentos en pacientes hospitalizados (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)**

<i>Medicamento</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>AINES</b>	63	4.1%
<b>Quimioterapia</b>	78	5.1%
<b>Ninguno</b>	1379	90.7%
<b>Total</b>	1520	100.0%

**Fuente:** Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011)  
**Elaborado por:** Katheryn Garzón V.

Los pacientes que presentaron enfermedades crónicas corresponden al 5.9%. (Tabla 12)

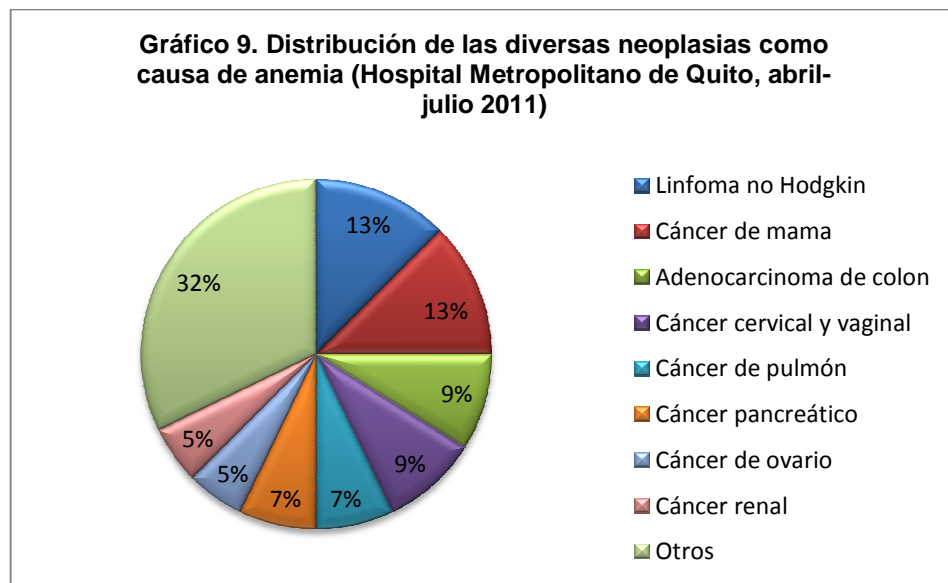
<b>Tabla 12. Presencia de enfermedades crónicas en pacientes hospitalizados (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)</b>		
<i>Enfermedades crónicas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>No</b>	1430	94.1%
<b>Si</b>	90	5.9%
Total	1520	100.0%
<b>Fuente:</b> Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011)		
<b>Elaborado por:</b> Katheryn Garzón V.		

Las enfermedades crónicas como causa de anemia que se presentaron en el presente estudio son: neoplasias en un 62%, insuficiencia renal crónica (IRC) en un 20%, hepatopatías con hiperesplenismo en un 14% mientras que el hipotiroidismo en un 3.3%. (Tabla 13)

<b>Tabla 13. Enfermedades crónicas como causa de anemia en pacientes hospitalizados (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)</b>		
<i>Enfermedades crónicas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>Hepatopatías con hiperesplenismo</b>	13	14.4%
<b>Hipotiroidismo</b>	3	3.3%
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	18	20.0%
<b>Neoplasias</b>	56	62.2%
Total	90	100.0%
<b>Fuente:</b> Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011)		
<b>Elaborado por:</b> Katheryn Garzón V.		

De las diversas neoplasias encontradas como causa de anemia, el linfoma no Hodgkin y el cáncer de mama presentan un mayor porcentaje, ambos con un 13%. El cáncer de colon, cérvix, vagina, ovario, pulmón, páncreas y riñones se presentaron entre un 5 al 10%.

El ítem otros, incluye aquellas neoplasias que se presentaron en menos del 5% (lo que equivale a 1 o 2 casos) entre ellas: meduloblastoma, adenocarcinoma gástrico, linfoma de células B, cáncer de próstata, cáncer de esófago, osteosarcoma y cáncer neuroendocrino. (Gráfico 9)



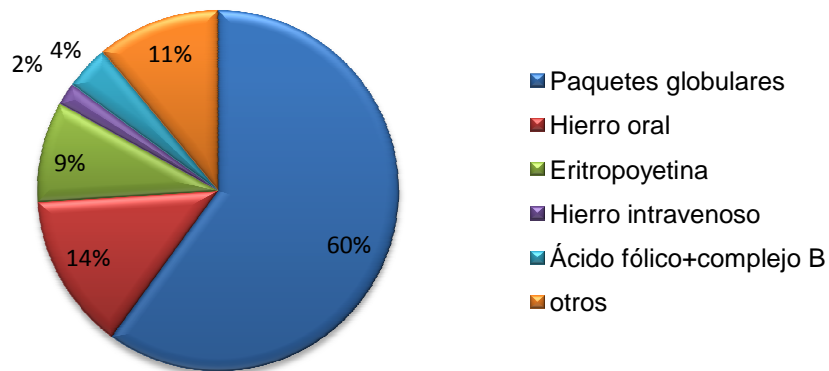
#### D. Tratamiento para la anemia:

Entre los diversos tratamientos encontrados, destaca el uso de paquetes globulares, usualmente se utilizaban de 1 a 5 paquetes para compensar el grado de anemia (de acuerdo a los niveles de hemoglobina). Los pacientes que recibieron hierro oral, la dosis fue de 100 mg al día, que inclusive se mantenían después de su hospitalización por 1 a 3 meses.

La opción otros incluye a diversas asociaciones de tratamiento, entre ellas: hierro junto a complejo B, y/o ácido fólico; así como paquetes globulares junto a eritropoyetina o hierro intravenoso; todos estos casos se presentan en menos del 5% (de 1 a 2 casos). (Gráfico 10)



**Gráfico 10. Tipos de tratamiento para anemia (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)**



## 2. ANÁLISIS MULTIVARIAL

### (Relación entre factores de análisis y prevalencia de anemia)

El valor promedio de hemoglobina según sexo, indica que en promedio las mujeres presentan una hemoglobina de 13.66g/dl en comparación con los hombres, cuyo promedio de hemoglobina es de 15.25g/dl. Existiendo una diferencia significativa. ( $p=0.000$ ). (Tabla 14)

	Tabla 14. Valores de hemoglobina según sexo				
Sexo	Promedio de hemoglobina	Desviación Estándar	Valor mínimo de Hb	Valor máximo de Hb	Valor de p
Femenino	13.66	1.83	3.3	18.5	0.0
Masculino	15.25	2.22	5.6	19.9	
Fuente: Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011)					
Elaborado por: Katheryn Garzón V.					

En cuanto al promedio de hematocrito según sexo, existe una diferencia significativa entre hombres y mujeres. ( $p=0.000$ ) (Tabla 15)

	Tabla 15. Valores de hematocrito según sexo				
Sexo	Promedio de Hct	Desviación Estándar	Valor mínimo de Hct	Valor máximo de Hct	Valor de p
Femenino	39.94	4.84	13.8	53	0.0
Masculino	43.87	5.90	16.6	58	
Fuente: Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011) Elaborado por: Katheryn Garzón V.					

De acuerdo al sexo, las mujeres presentan una mayor prevalencia de anemia, con un valor de 31.0%, en relación a los hombres cuya prevalencia de anemia es de 15.8%. (Tabla 16)

Tabla 16. Distribución de los pacientes con anemia según sexo (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)						
Sexo	Con anemia	Sin anemia	TOTAL	OR	Intervalos de confianza	P
Femenino Porcentaje (%)	281 31.0	624 69.0	905 100.0	2.40	1.85 – 3.11	0.0
Masculino Porcentaje (%)	97 15.8	518 84.2	615 100.0			
TOTAL Porcentaje (%)	378 24.9	1142 75.1	1520 100.0			
Fuente: Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011) Elaborado por: Katheryn Garzón V.						

Con relación a los grupos etarios, el grupo de adolescentes (18-20 años) presenta una prevalencia del 17.9%, mientras que el grupo de adultos jóvenes (21-24 años) presenta una prevalencia del 20%, en relación a los grupos de adultos medios (25-49 años) y

adultos maduros (50-64 años) a quienes les corresponde una prevalencia de 21.5% y 25.1%, respectivamente.

El grupo de adultos mayores (que comprende pacientes mayores a los 65 años) presenta la mayor prevalencia con 34.6%. Lo cual nos indica que la presencia de anemia se incrementa conforme avanza la edad. ( $p= 0.0001$ ).

Cuando se investigó la asociación entre tipo de anemia según niveles de hemoglobina y grupos de edad, la prevalencia de anemia severa se presenta en mayor frecuencia en el grupo de adolescentes, mientras que la anemia leve se presenta en un mayor porcentaje (28%) en el grupo de adultos mayores. ( $p= 0.0005$ ) (Tabla 17)

<b>Tabla 17. Asociación entre tipos de anemia por hemoglobina y grupos etarios (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)</b>					
	<b>A. leve</b>	<b>A. moderada</b>	<b>A. Severa</b>	<b>Sin A.</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Adolescentes</b> Porcentaje (%)	6 15.4	0 0.0	1 2.6	32 82.1	39 100.0
<b>Adultos jóvenes</b> Porcentaje (%)	15 17.6	1 1.2	0 0.0	69 81.2	85 100.0
<b>Adultos medios</b> Porcentaje (%)	130 17.5	20 2.7	1 0.1	590 79.6	741 100.0
<b>Adultos maduros</b> Porcentaje (%)	64 19.2	14 4.2	1 0.3	255 76.3	334 100.0
<b>Adultos mayores</b> Porcentaje (%)	90 28.0	13 4.0	4 1.2	214 66.7	321 100.0
<b>TOTAL</b> Porcentaje (%)	305 20.1	48 3.2	7 0.5	1160 76.3	1520 100.0
<b>Fuente:</b> Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011)					
<b>Elaborado por:</b> Katheryn Garzón V.					

De acuerdo al VCM, el tipo de anemia más común es la normocítica, esta se presenta mayormente en los pacientes que pertenecen al servicio de medicina interna (64.9%); y la anemia microcítica es más común en el servicio de ginecología (42%). (Tabla 18) (p=0.0000)

<b>Tabla 18. Asociación entre tipos de anemia (por VCM) y servicios de hospitalización a cargo (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)</b>					
<i>Tipo de anemia</i>	<i>Cirugía</i>	<i>Ginecología</i>	<i>Medicina Interna</i>	<i>Traumatología</i>	<b>TOTAL</b>
<b>Macrocitica</b> Porcentaje (%)	5 45.5	0 0.0	6 54.5	0 0.0	11 100.0
<b>Microcitica</b> Porcentaje (%)	8 16.0	21 42.0	19 38.0	2 4.0	50 100.0
<b>Normocitica</b> Porcentaje (%)	47 25.4	12 6.5	120 64.9	6 3.2	185 100.0
<b>TOTAL</b> Porcentaje (%)	60 24.4	33 13.4	145 58.9	8 3.3	246 100.0
<b>Fuente:</b> Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011) <b>Elaborado por:</b> Katheryn Garzón V.					

De forma global, de todos aquellos pacientes que presentaron anemia como hallazgo casual, a través de los diversos exámenes complementarios como recuento de reticulocitos, hierro sérico, ferritina, transferrina, índice de saturación de la transferrina, estudios séricos de vitamina B12 y ácido fólico, así como biopsias de la médula ósea se logró llegar a un diagnóstico preciso en un 58.6%, mientras que el 43.08% restante, no presentan una causa definitiva para su anemia.

Con relación a las diferentes causas de anemia encontradas, la anemia hemolítica presenta el mayor porcentaje de anemia severa (33%), mientras que el mayor número de casos de anemia sin diagnóstico preciso corresponden a anemias leves (86.8%). (p= 0.0021) (Tabla 19)

<b>Tabla 19. Asociación de pacientes con anemia según sus causas y clasificación de anemia por hemoglobina (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)</b>				
<i>Causas de anemia</i>	<i>anemia leve</i>	<i>anemia moderada</i>	<i>anemia severa</i>	<b>TOTAL</b>
<b>Déficit de vitamina B12</b> Porcentaje (%)	0 0.0	1 100.0	0 0.0	1 100.0
<b>Enfermedades crónicas</b> Porcentaje (%)	70 77.8	19 21.1	1 1.1	90 100.0
<b>Ferropénica</b> Porcentaje (%)	11 61.1	5 27.8	2 11.1	18 100.0
<b>Hemolítica</b> Porcentaje (%)	2 66.7	0 0.0	1 33.3	3 100.0
<b>Hemoparásito</b> Porcentaje (%)	1 100.0	0 0.0	0 0.0	1 100.0
<b>Policausal</b> Porcentaje (%)	1 50.0	1 50.0	0 0.0	2 100.0
<b>Alteraciones de la producción (médula ósea)</b> Porcentaje (%)	4 80.0	1 20.0	0 0.0	5 100.0
<b>Sangrado</b> Porcentaje (%)	10 50.0	9 45.0	1 5.0	20 100.0
<b>Sin diagnóstico</b> Porcentaje (%)	92 86.8	12 11.3	2 1.9	106 100.0
<b>TOTAL</b> Porcentaje (%)	191 77.6	48 19.5	7 2.8	246 100.0
<b>Fuente:</b> Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011) <b>Elaborado por:</b> Katheryn Garzón V.				

La asociación entre pacientes que consumen medicamentos y anemia muestra que existe una mayor probabilidad de que los pacientes que reciben quimioterápicos o AINES presenten anemia. (Tabla 20) ( $p=0.0000$ )

<b>Tabla 20. Relación entre consumo de medicamentos y presencia de anemia en pacientes hospitalizados (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)</b>			
<i>Medicamentos</i>	<i>Con anemia</i>	<i>Sin anemia</i>	<b>TOTAL</b>
<b>AINES</b> Porcentaje (%)	20 31.7	43 68.3	63 100.0
<b>Quimioterapia</b> Porcentaje (%)	56 71.8	22 28.2	78 100.0
<b>Ninguno</b> Porcentaje (%)	302 21.9	1077 78.1	1379 100.0
<b>TOTAL</b> Porcentaje (%)	378 24.9	1142 75.1	1520 100.0
<b>Fuente:</b> Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011) <b>Elaborado por:</b> Katheryn Garzón V.			

Al relacionar la anemia con enfermedades crónicas, se encontró una asociación significativa entre estas variables. ( $p=0.0000$ ) (Tabla 21)

Tabla 21. Relación entre enfermedades crónicas y presencia de anemia en pacientes hospitalizados (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)						
Enfermedades crónicas	Con anemia	Sin anemia	TOTAL	OR	Intervalos de confianza	P
No	290	1140	1430	0.0058	0.0010 - 0.0198	0.0000
Porcentaje (%)	20.3	79.7	100.0			
Si	88	2	90			
Porcentaje (%)	97.8	2.2	100.0			
TOTAL	378	1142	1520			
Porcentaje (%)	24.9	75.1	100.0			
Fuente: Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011)						
Elaborado por: Katheryn Garzón V.						

De los pacientes que presentan enfermedades crónicas, existe una mayor probabilidad que estos presenten anemia normocítica. (Tabla 22) ( $p=0.0000$ )

<b>Tabla 22. Tipo de anemia presente en las enfermedades crónicas (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)</b>				
<i>Enfermedades crónicas</i>	<i>Macrocitica</i>	<i>Microcitica</i>	<i>Normocitica</i>	<b>TOTAL</b>
<b>No</b>	2	48	106	156
Porcentaje (%)	1.3	30.8	67.9	100.0
<b>Si</b>	9	2	79	90
Porcentaje (%)	10.0	2.2	87.8	100.0
<b>TOTAL</b>	11	50	185	246
Porcentaje (%)	4.5	20.3	75.2	100.0
<b>Fuente:</b> Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011)				
<b>Elaborado por:</b> Katheryn Garzón V.				

Con relación al tratamiento, recibieron algún tipo de tratamiento para la anemia durante su hospitalización 100 pacientes que corresponden al 40.7%, mientras que el 59.3% no recibió ningún tipo de tratamiento. (Tabla 23)

<b>Tabla 23. Porcentaje de pacientes anémicos que reciben o no tratamiento (Hospital Metropolitano de Quito, abril-julio 2011)</b>		
<i>Tratamiento</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>No</b>	146	59.3%
<b>Si</b>	100	40.7%
Total	246	100.0%
<b>Fuente:</b> Hospital Metropolitano de Quito (abril-julio 2011)		
<b>Elaborado por:</b> Katheryn Garzón V.		

## **CAPÍTULO V. DISCUSIÓN**

La anemia es un problema de salud pública, que afecta a todos los países sin importar, edad, sexo o estrato económico. Por ello se han implementado numerosas estrategias que permitan no solo detectar y curar a los pacientes con esta afección desde el nivel primario de atención, sino también promulgan una mejor alimentación que evitan el desarrollo de anemia.

En el presente estudio la prevalencia de anemia fue de 24.9%, resultado similar al obtenido por Baldessar M. en el 2004, donde la prevalencia de anemia fue del 28% (n=325). (9)

En relación al sexo, en el presente estudio, la mayoría de pacientes anémicos corresponden al sexo femenino con una prevalencia del 31%, mientras que en el sexo masculino la prevalencia es del 15.8%, lo cual indica que el doble de mujeres se encuentran afectadas con anemia. Este resultado es consistente con lo encontrado en la literatura, y cifras a nivel mundial que registran que los grupos más vulnerables para presentar anemia son niños, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas. (90)

Al clasificar por grupos de edad el grupo más afectado fue el de los adultos mayores, presentando un mayor número de casos de anemia leve.

Según la OMS la prevalencia de anemia se incrementa con la edad, afectando a más del 20% de personas mayores a los 80 años (11), en el presente estudio se encontró que en ese mismo grupo de pacientes, el 42.5% se encontraban afectados por anemia.

Investigar la presencia de anemia en pacientes de la tercera edad, es muy importante, varios estudios indican que la presencia de anemia leve aumenta el riesgo de hospitalización, el tiempo de estancia hospitalaria y el riesgo de mortalidad,



especialmente cuando la presencia de anemia está ligada a enfermedades crónicas.  
(91)

Con respecto al tipo de anemia, la más común fue la anemia normocítica con un 75% (VCM=80-100fl), este hallazgo se correlaciona con el estudio realizado por Baldessar M. en Brasil (2004), donde la anemia normocítica corresponde al 79.6% (9).

En cuanto a la causa de anemia más común, el 36.6% presenta anemia por enfermedades crónicas, mientras que las anemias de causa ferropénica se presentan en un 7.3%. Este resultado es menor al obtenido por Punnonen K et al en Turquía (1997), donde la anemia por enfermedades crónicas representa el 49.61% y las de causa ferropénica se presentan en un 37.2%. (n=129) (92)

En el presente estudio existe una asociación entre enfermedades crónicas y presencia de anemia ( $p= 0.0000$ ). Las enfermedades crónicas más relevantes son: neoplasias (56%), IRC (18%) y hepatopatías con hiperesplenismo (13%). Mientras que en el estudio realizado por Baldessar (2004), los pacientes anémicos con neoplasia corresponden al 57.1%, seguidos de la IRC con 56.3%, y diabetes con 33.7%. (9,18)

Con relación a otros factores que determinan la presencia de anemia, el 71% de pacientes que reciben quimioterápicos desarrollan anemia ( $p=0.0000$ ). Según el estudio ECAS (European Cancer American Survey), la anemia es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, especialmente con enfermedad avanzada o bajo regímenes de quimioterapia, y de acuerdo a sus resultados hasta un 70% de las neoplasias hematológicas y un 62% de los tumores sólidos presentarán anemia durante algún momento evolutivo de la enfermedad.(93)

De los pacientes que presentan anemia, durante su hospitalización el 40% recibió tratamiento, para ello es importante determinar que cada paciente, es un caso diferente y por ende el tratamiento que reciba debe ser evaluado estratégicamente. Entre las opciones terapéuticas que se encontraron en el presente estudio están hierro oral, hierro intravenoso, suplementos de ácido fólico y complejo B, transfusiones de paquetes globulares, así como el uso de eritropoyetina.

En otros estudios se analiza el uso de estos diversos tratamientos pero en poblaciones específicas como en el caso de eritropoyetina en pacientes oncológicos, donde un 50-60% de pacientes aumentan los niveles de hemoglobina, aunque la supervivencia a largo plazo, y el control tumoral disminuyen por lo que se recomiendan más estudios sobre este caso, ya que la eritropoyetina estimula la angiogénesis y proliferación celular de líneas tumorales (94). Así también se ha estudiado el uso de hierro endovenoso en pacientes con anemia ferropénica, en donde se ha demostrado ser eficaz en pacientes intolerantes al hierro oral o con poca adherencia, ya que el 80% de ellos, logran recuperarse de la anemia. (95)

En el presente estudio, la transfusión de paquetes globulares (1 a 4 unidades), es el tratamiento más utilizado (60%). Según la OMS actualmente se realiza transfusiones innecesarias cuando hay otros tratamientos más simples con los que se pueden obtener buenos resultados, por este motivo la OMS recomienda que en cada hospital exista un comité de transfusión, que estipule las políticas y directrices a seguir para proporcionar un uso seguro y racional de los productos sanguíneos. (96)

### **Limitación metodológica:**

Al ser un estudio retrospectivo, se recolectaron los datos a partir de las historias clínicas, por lo que para determinar la causa de anemia, se analizaron exámenes hematológicos e histopatológicos previos, lo que limita obtener causas de anemia precisas, ya que no se pueden pedir exámenes complementarios que permitan llegar a un diagnóstico más específico. Inclusive se presentaron casos en los que se realizaron pruebas de hierro incompletas, que no permitieron clasificar a estos pacientes dentro de las categorías diagnósticas definidas.

Por lo que, en este tipo de estudios retrospectivos, aunque se pueden llevar a cabo de forma más rápida y económica, ya que tanto la exposición como la enfermedad ya han ocurrido cuando se inicia el estudio, la desventaja es que dependen de la existencia de registros adecuados. Si los datos son incompletos o no son comparables para todos los sujetos del estudio, éste carecerá de validez o generará grandes sesgos. Además, en muchas ocasiones la información sobre factores de confusión no está disponible.

Debido al tipo de diseño del estudio, inclusive los valores de hemoglobina y hematocrito que se tomaron como base para el diagnóstico de anemia, fueron los establecidos por la OMS, y no se realizó la corrección de los mismos de acuerdo a la altura en Quito por ejemplo, debido a que los pacientes que ingresaban a esta unidad de salud, aunque en su mayoría son ecuatorianos, especialmente, oriundos de Quito, también existe un gran número de pacientes extranjeros de diferentes nacionalidades.

## **CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES**

El presente estudio nos permite concluir que la prevalencia de anemia encontrada que fue del 24.9% concuerda con lo encontrado en otros estudios de pacientes hospitalizados. Los grupos más afectados corresponden a las mujeres y personas de la tercera edad, especialmente, en este último grupo se presenta en mayor porcentaje anemia de tipo leve ( $p=0.0001$ ).

Según los niveles de hemoglobina, la anemia leve se encuentra con mayor frecuencia en el universo estudiado. De acuerdo a los valores de VCM, la anemia más común es la normocítica, seguida de la microcítica.

De acuerdo a los diferentes servicios de hospitalización a cargo, el servicio de medicina interna presenta el mayor número de casos de anemia normocítica, mientras que en el servicio de ginecología se presenta en su mayoría anemia microcítica.

De todos los pacientes que presentaron anemia, se llegó a un diagnóstico definitivo en un 56%, de ellos, las anemias causadas por enfermedades crónicas (AEC) fue la causa más común (36.6%), mientras que las anemias de causa ferropénica y por sangrado se presentaron entre un 7 al 8%.

Existe una relación estadísticamente significativa entre presencia de anemia y enfermedades crónicas ( $p=0.000$ ). Entre las enfermedades crónicas que se presentaron incluyen: hepatopatías con hiperesplenismo, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica y neoplasias.

De igual forma existe una asociación entre consumo de medicamentos y anemia, por lo que los pacientes que consumen AINES o quimioterápicos, presentan mayor probabilidad de presentar anemia, en comparación con aquellos que no lo hacen. (p=0.000)

Con relación al tratamiento que recibieron para la anemia, durante la hospitalización, se encontró, que el 59.3% no recibió ningún tipo de tratamiento. Mientras que del 40.7% que recibió tratamiento, las opciones terapéuticas más comunes fue la transfusión de paquetes globulares, seguido de la administración de hierro oral.

## **CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES**

La anemia, es un tema muy amplio, ya que a partir de este signo, podemos llegar a determinar otras patologías más complejas causantes de la misma, por lo que se recomienda que durante el estudio de ella, en los años de pregrado, se lo realice de forma más extensa, inclusive con diversos casos, ya que no es lo mismo una anemia de origen ferropénico y anemia causada por enfermedades crónicas (AEC). El objetivo, sería llegar a identificar cuáles son los exámenes complementarios básicos, indispensables que permiten diferenciar una anemia de otra, y en qué casos se realicen exámenes especiales. El tener claros estos conceptos, nos permitirían en un futuro dirigir al paciente a encontrar la causa de anemia y derivar de forma adecuada a un especialista.

De igual forma, llama la atención la asociación que existe en consumo de medicamentos (AINES) y presencia de anemia, en este caso por sangrados digestivos, producto del uso inadecuado de estos fármacos; por este motivo se debe recalcar la importancia de que cada medicamento, sea usado de forma adecuada, tanto en dosis como en tiempo de consumo, y que el médico, debe ser el encargado de brindar estos parámetros al paciente de forma clara y precisa, confirmando que el paciente haya entendido todo de forma adecuada. La recomendación es poner mayor énfasis, entre los estudiantes al analizar la farmacología, para que los efectos adversos o indeseables, sean tomados con mayor precaución, especialmente en este tipo de fármacos, que son de fácil acceso en una farmacia. Lo importante es que cada médico concientice que los medicamentos son sustancias que deben ser manejadas con sumo cuidado y no debe de tomarse a la ligera su administración.

# **PAGINAS COMPLEMENTARIAS**

HCL: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Servicio: \_\_\_\_\_

<b>Hemoglobina</b>	
<b>Hematocrito</b>	
<b>VCM</b>	
<b>Tipo de anemia</b>	

<b>Causas de anemia</b>	
• Ferropénica	
• Sangrado	
• Alteraciones de la producción (médula ósea)	
• Enfermedades crónicas	

<b>Medicamentos</b>	
• AINEs	
• Antirretrovirales	
• Quimioterápicos	

<b>Enfermedades crónicas</b>	
• ICC	
• IRC	
• HTA	
• EPOC	
• Hepatopatías	
• Artritis reumatoidea	
• LES	

**Tratamiento:**

Si

No

<b>Infecciones</b>	
• VIH	
• Neumonías y abscesos pulmonares	
<b>Otras</b>	
• Neoplasias sólidas	
• Diabetes	
• Hipotiroidismo	



## BIBLIOGRAFÍA:

1. Benoist Bruno, McLean Erin, Egli Ines, Cogswell Mary; **Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 WHO Global Database on Anaemia**; 2008 (WHO Global Database on Anaemia).
2. WHO/UNICEF/UNU; **Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2001.**  
([www.who.int/nut/documents/ida\\_assessment\\_prevention\\_control.pdf](http://www.who.int/nut/documents/ida_assessment_prevention_control.pdf), accessed 27 July 2004)
3. WHO/UNICEF/UNU; **Worldwide prevalence on anaemia 1993-2005, Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS).**  
([www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia\\_status\\_summary/en/index.html](http://www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia_status_summary/en/index.html))
4. García Rodríguez M.; **GREEN BOOK, Diagnóstico y tratamiento médico**, Editorial MARBAN libros, S.L.; España; 2010.
5. Dallman PR., Yip R., Johnson C.; **Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980**; American Journal of Clinical Nutrition; 1984;39:437-45.
6. Dharmarajan TS.; **Anemia in the long-term care setting: routine screening and differential diagnosis**; Consult Pharm; 2008.
7. Patel KV.; **Epidemiology of anemia in older adults**; Semin. Hematology; 2008;45:210-7.
8. Fabra Sara, Quintana Manuel, Sánchez Marcelino, Velasco Alfonso; **Prevalencia y caracterización de la anemia en un servicio de urgencias en el contexto de un hospital terciario: estudio piloto**; Julio 2009, Volumen. 2 Número 3.
9. Correal Mariane, Baldessar Maria, Fissmer Luiz, Fissmer João; **Prevalencia de anemia en pacientes hospitalizados**; Archivos Catarinenses de Medicina; 2004, Volumen 33.
10. Grigorian Lilian, Varela Alfonso, Mazón Pilar, Pedreira Milagros, Rigueiro Pedro, González José; **Anemia como nuevo predictor de la mortalidad de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca congestiva**; Med Clin (Barcelona); 2005; 125(17):647-52.

11. Culleton Bruce, Manns Braden, Zhang Jianguo, Tonelli Marcello, Klarenbach Scott, Hemmelgarn Brenda; **Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults**; American Society of Hematology; Mayo 2006, Volumen 107, Número 10.
12. Freire Wilma; **La anemia por deficiencia de hierro: estrategias de la OPS/OMS para combatirla**; Salud Publica Mexicana; 1998; volumen 40; número 2.
13. Mahoney DH Jr.; **Anemia in at-risk populations--what should be our focus?** ; American Journal of Clinical Nutrition; 2008;88:1457-8.
14. Lopez Jose, Perez Natalia; **Estudio de una anemia**; España; 2006. (www.fisterra.com)
15. Gonzales Gustavo, Tapia Vilma; **Hemoglobina, hematocrito, adaptación a la altura: su relación con los cambios hormonales y el periodo de residencia multigeneracional**; Revista Médica de la Universidad Militar de Nueva Granada; Bogotá-Colombia; 2007.
16. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M.; **The prevalence of anaemia in the world**; World Health Stat Q; 1985; 38: 302-316.
17. Mckenzie Shirlyn; **Hematología clínica**; Editorial El Manual Moderno S.A.; México, 2000.
18. Blackwell S, Hendrix PC.; **Common anemias: What Lies Beneath - Anemias Comuns Clinician Reviews**; Medscap; 2001; 11(3):53-62.
19. Fauci Anthony, Braunwald Eugene, Kasper Dennis, Hauser Stephen, Longo Dan, Jameson Larry, Loscalzo Joseph; **Harrison Principios de Medicina Interna**; 17th edición; McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.; México, 2009.
20. Finch CA, Lenfant C.; **Oxygen transport in man**; New England Journal of Medicine; 1972, 286:407-15.
21. FAO; **Carencia de hierro y otras anemias nutricionales**; Depósito de documentos de la FAO, capítulo 13; 2000.
22. Boccio José, Páez Concepción, Zubillafa Marcela, Salgueiro Jimena, Goldman Cinthia, Barrado Domingo, Martínez Margarita, Weill Ricardo; **Causas y consecuencias de la**

**deficiencia de hierro sobre la salud humana;** Archivos latinoamericanos de Nutrición; 2004, Volumen 54, Número 2.

**23. Campuzano-Maya G.; Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación;** Medicina & Laboratorio; 2007; 13: 511-550.

**24. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH.; Improved classification of anemias by MCV and RDW;** American Journal Clinical Pathology 1983; 80: 322-326.

**25. Campuzano-Maya G.; Cómo llegar al diagnóstico etiológico del paciente con anemia;** Anales de la Academia de Medicina de Medellín; Colombia; 1996; 9: 29-36.

**26. Hanif E. et al; Evaluation of serum transferrin receptor concentration in diagnosing and differentiating iron deficiency anaemia from anaemia of chronic disorders;** Journal Pakistan Medical Association; 2005;55(1):13-6.

**27. Canals C., Remacha AF., Sarda MP., Piazuelo JM., Royo MT., Romero MA.; Clinical utility of the new Sysmex XE 2100 parameter - reticulocyte hemoglobin equivalent - in the diagnosis of anemia;** Haematologica; 2005; 90: 1133-1134.

**28. Miwa N., Akiba T., Kimata N., Hamaguchi Y., Arakawa Y., Tamura T., et al; Usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin equivalent in the management of haemodialysis patients with iron deficiency;** International Journal of laboratory Hematology; 2009.

**29. Annibale B., Marignani M., Monarca B., Antonelli G., Marcheggiano A., Martino G., et al; Reversal of iron deficiency anemia after Helicobacter pylori eradication in patients with asymptomatic gastritis;** Annals of Internal Medicine; 1999; 131: 668-672.

**30. DuBois S., Kearney DJ.; Iron-deficiency anemia and Helicobacter pylori infection: a review of the evidence;** American Journal of Gastroenterology; 2005; 100: 453-459.

**31. Pérez GI.; Role of Helicobacter pylori infection in the development of pernicious anemia;** Clinical Infectious Diseases; 1997; 25: 1020-1022.

32. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., Bazzoli F., El-Omar E., Graham D., et al.; **Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report**; Gut 2007; 56: 772-781.
33. Campuzano-Maya G.; **An optimized 13C-urea breath test for the diagnosis of H pylori infection**; World Journal Gastroenterology; 2007; 13: 5454-5464.
34. Pino Rivero et al; **Estudio estadístico sobre anemia en pacientes ingresados por epistaxis: Importancia de su control y de los factores de riesgo asociados**; Acta de Otorrinología; España; 2005, 56:305-308.
35. Torres Feliu; **Diagnóstico de anemia: un alerta para los profesionales de la salud**; Adolescencia Latinoamericana; volumen 1, número 4; Porto Alegre; 1999.
36. Sans Sabrafen; **Hematología Clínica**; Edición Española; 2001.
37. Weiss Guenter, Lawrence T.; **Anemia of Chronic Disease**; New England Journal of Medicine; 2005; 352:1011-1023.
38. Yap GS., Stevenson MM.; **Inhibition of in vitro erythropoiesis by soluble mediators in Plasmodium chabaudi AS malaria: lack of a major role for interleukin 1, tumor necrosis factor alpha, and gamma interferon**; American Society for Microbiology: Infection and Immunity; 1994;62:357-362.
39. Gordeuk VR., Delanghe JR., Langlois MR., Boelaert JR.; **Iron status and the outcome of HIV infection: an overview**; Journal of Clinical Virology; 2001;20:111-115.
40. Weiss G.; **Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease**; Blood Reviews; 2002;16:87-96.
41. Means RT Jr.; **Recent developments in the anemia of chronic disease**; Current Hematology Reports; 2003;2:116-121.
42. Sullivan PS., Hanson DL., Chu SY., Jones JL., Ward JW.; **Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project**; Blood; 1998;91:301-308.

43. Rodriguez RM., Corwin HL., Gettinger A., Corwin MJ., Gubler D., Pearl RG.; **Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness**; Journal of Critical Care; 2001;16:36-41.
44. Groopman JE., Itri LM.; **Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment**; Journal of the National Cancer Institute; 1999;91:1616-1634 (Erratum, J Natl Cancer Inst 2000;92:497).
45. Eschbach JW.; **Anemia management in chronic kidney disease: role of factors affecting epoetin responsiveness**; Journal American Society of Nephrology; 2002;13:1412-1414.
46. Alvarez-Hernandez X., Liceaga J., McKay IC., Brock JH.; **Induction of hypoferremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor**; Laboratory Investigation; 1989;61:319-322.
47. Torti FM., Torti SV.; **Regulation of ferritin genes and protein**; Blood 2002;99:3505-3516.
48. Moura E., Noordermeer MA., Verhoeven N., Verheul AF., Marx JJ.; **Iron release from human monocytes after erythrophagocytosis in vitro: an investigation in normal subjects and hereditary hemochromatosis patients**; Blood 1998;92:2511-2519.
49. Andrews NC.; **The iron transporter DMT1**; The International Journal of Biochemistry & Cell Biology; 1999;31:991-994.
50. Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I., Weiss G.; **Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells**; Blood 2003;101:4148-4154.
51. Pietrangelo A.; **Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene**; American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver; 2002;282:G403-G414.
52. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., et al.; **IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidina**; The Journal of Clinical Investigation; 2004;113:1271-1276.

53. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A., et al.; **Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidina**; Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:4596-4601.
54. Laftah AH., Ramesh B., Simpson RJ., et al.; **Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice**; Blood 2004;103:3940-3944.
55. Andrews NC.; **Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link**; Journal of Clinical Investigation; 2004;113:1251-1253.
56. Papanikolaou G., Samuels ME., Ludwig EH., et al.; **Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis**; Nature Genetics; 2004;36:77-82.
57. Means RT Jr.; **Recent developments in the anemia of chronic disease**; Current Opinion in Hematology; 2003;2:116-121.
58. Denz H., Huber P., Landmann R., Orth B., Wachter H., Fuchs D.; **Association between the activation of macrophages, changes of iron metabolism and the degree of anaemia in patients with malignant disorders**; European Journal of Haematology; 1992;48:244-248.
59. Wang CQ., Udupa KB., Lipschitz DA.; **Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development**; Journal of Cellular Physiology; 1995;162:134-138.
60. Taniguchi S., Dai CH., Price JO., Krantz SB.; **Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells**; Blood 1997;90:2244-2252.
61. Maciejewski JP., Selleri C., Sato T., et al.; **Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro: contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha**; Journal Clinical of Investigation; 1995;96:1085-1092.
62. Miller CB., Jones RJ., Piantadosi S., Abeloff MD., Spivak JL.; **Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer**; New England Journal of Medicine; 1990;322:1689-1692.

63. Cazzola M., Ponchio L., de Benedetti F., et al; **Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis**; Blood 1996;87:4824-4830.
64. Jelkmann W.; **Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production**; Journal of Interferon and Cytokine Research; 1998;18:555-559.
65. Means RT Jr., Krantz SB.; **Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin**; Blood 1991;78:2564-2567.
66. Minoo P., Zadeh MM., Rottapel R., Lebrun JJ., Ali S.; **A novel SHP-1/Grb2-dependent mechanism of negative regulation of cytokine-receptor signaling: contribution of SHP-1 C-terminal tyrosines in cytokine signaling**; Blood 2004;103:1398-1407.
67. Moldawer LL., Marano MA., Wei H., et al.; **Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo**; FASEB J 1989;3:1637-1643.
68. Spivak JL.; **Iron and the anemia of chronic disease**; Oncology (Huntingt) 2002;16:Suppl 10:25-33.
69. Bravo A., Galindo P., Biechy M., Osorio M; **Anemia, insuficiencia renal crónica y eritropoyetina**; NEFROLOGIA; Volumen XIV, número 6; 1994.
70. Ifudu O., Chan E., Paul H., Mayers J.; **Anemia severity and missed dialysis treatments in erythropoietin treated hemodialysis patients**; ASAIO. 1996. May-Jun. 42(3): 1469.
71. Wintrobe, MW et al; **The Anemias of Chronic Disorders**; Clinical Hematology, Eighth Edition, pp. 646-653, 1981.
72. Mathurin Sebastian et al; **Anemia en pacientes internados con cirrosis: prevalencia, significación clínica y factores predictivos**; Acta gastrointestinal latinoamericana, 2009; Volumen 39, número 2.
73. Sabbatini P.; **The relationship between anemia and quality of life in cancer patients**; Oncologist, 2000.

74. Jones M. et al; **Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer: results of a metaanalysis**; Cancer Research; 2004.
75. Cella D., et al; **The longitudinal relationship, of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from life randomized clinical trials**; Ann Oncol; 2004.
76. Wilson B.; **Linking clinical variables with health related quality of life: a conceptual model of patients outcomes**; JAMA, 1995, 273:59-65.
77. Ludwig H. et al; **The European cancer anemia survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients**; European Journal of Cancer; 2004;40:2293-306.
78. Glaspy J.; **The impact of epoetin alfa on quality of life during cancer chemotherapy: a fresh look of an old problem**; Semin Hematol; 1997:34.
79. Rodríguez Ilys, Valdés Yolanda, Proveyer Samira; **Citostáticos: medicamentos riesgosos**; Revista cubana medica; volumen 43, número 2; Cuba - La Habana; 2004.
80. Salvatierra Gustavo; **Hemorragia digestiva alta no variceal asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos en Lima Metropolitana**; Revista de Gastroenterología; Perú; volumen 26, número; 2006
81. Taylor RW., Manganaro L., O'Brien J., et al; **Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient**; Critic Care Med. 2002; 30(10):2249-54
82. Greenburg AG.; **Benefits and risks of blood transfusion in surgical patients**; World Journal of Surgery; 1996;20(9):1189-93.
83. Thatcher H., Fritz E., Leitgeb C. et al; **Prediction of response to r-HuEPO in Anaemic cancer patients undergoing chemotherapy**; Erythropoiesis: New dimensions in the treatment of anemia. Volumen 6: 99-106.
84. Burrows L., Tarrar P.; **Effect of Blood Transfusion on colonic malignancy recurrent rate**; Lancet 1982 (2): 662.



85. Oberhoff C. et al; **Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumours: a randomised, controlled study**; Annals of Oncology 1998; 9:255-260.
86. Dunphy FR., Harrison BR., Dunleavy TL., Rodriguez JJ., Hilton JG., Boyd JH.; **Erythropoietin reduces anemia and transfusions: A randomized trial with or without erythropoietin during chemotherapy**; Cancer 1999; 86(7): 1362-7.
87. Sanz Guakardo D., Boteela J.; **Optimización del tratamiento con eritropoyetina**; Barcelona; 1997: 89-104.
88. Rizzo D., Lichtin AE., Woolf SH., et al; **Use of Epoetin in Patients With Cancer: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology**; Journal Clinical of Oncology; 2002, 20: 4083-4107.
89. Rizzo D., Lichtin AE., Woolf SH., et al; **Use of Epoetin in Patients: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology**; Blood 2002, 100: 2303-2320.
90. Sistema nacional de vigilancia epidemiológica (México); **Bases técnicas para la administración de vitaminas y minerales en la infancia y adolescencia**; 2003, número 26, volumen 20, semanas 26.
91. Riva Emma, Tettamanti Mauro, Mosconi Paola, Apolone Giovanni, Gandini Francesca, Nobili Alessandro, Tallone Maria Vittoria, Detoma Paolo, Giacomini Adriano, Ugo Lucca; **Association of mild anemia with hospitalization and mortality in the elderly: the Health and Anemia population-based study**; Hematology journal; November 2008.
92. Punnonen K., Irjala K., Rajamäki A.; **Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency**; Source Department of Clinical Chemistry, University Hospital of Turku, Finland., 1997 February 1;89(3):1052-7.
93. [www.webmedicaargentina.com.ar/MATERIALMEDICO/ANEMIAS/CAPITULO-XIV.pdf](http://www.webmedicaargentina.com.ar/MATERIALMEDICO/ANEMIAS/CAPITULO-XIV.pdf)

94. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs279/es/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs279/es/index.html)
95. [www.sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/I\\_2\\_Anemias](http://www.sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/I_2_Anemias).
96. Otón Claudio, Peñate Gilberto, Otón Luis; **Eritropoyetina en la anemia del paciente oncológico; Luces y sombras, Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Canarias**; Barcelona - España; Medicina Clínica; 2005;124 (5):186-95.